

**SOFORTTYP-REAKTIONEN
IM INTRAKUTANTEST
MIT „RECALL“-ANTIGENEN**

Dr. Ursula Frenzel

1982

Aus der
DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER
LUDWIG - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT
MÜNCHEN
Direktor Prof.Dr.med.,Dr.med.h.c. O. BRAUN-FALCO

SOFORTTYP-REAKTIONEN
IM INTRAKUTANTEST MIT "RECALL"-ANTIGENEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr. Ursula FRENZEL
aus Bad Reichenhall/Oberbayern

München 1982



Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med.,Dr.phil.J.RING

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.,Dr.med.h.c. O.

BRAUN-FALCO

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 11. 1982

GEWIDMET

MEINEM LIEBEN MANN

UND DEN KINDERN

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. EINLEITUNG	Seite 7
Geschichtliches zum Intrakutantest	7
2. MATERIAL UND METHODE	11
2.1. Patientengut	11
2.2. Intrakutantestung mit Recallantigenen	12
2.3. Quantitative Beurteilung der Testreaktion -Reaktivitätszahl-	14
3. ERGEBNISSE	16
3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen	16
3.2. Grundkrankheiten	17
3.3. Reaktionen nach Intrakutantestungen	18
3.4. Diagnosehäufigkeit der Gruppen I und II	21
3.5. Reaktivitätszahlen	23
3.5.1. Werte für Reaktionen vom Soforttyp	23
3.5.2. Werte für Reaktionen vom Spättyp	26
3.5.3. Vergleiche zwischen Früh- und Spät-Reaktivitäts-Zahlen	32
3.5.4. Reaktivitätszahlen in Bezug auf das Alter des Patienten	34
3.6. Patienten mit Atopie in der Anamnese	36

3.7. Patienten mit kulturell nachgewiesenen Pilzinfektionen	38
3.8. Einfluß medikamentöser Behandlung auf die Reaktivität der Patienten	41
3.9. Einfluß der BCG-Impfung auf das Immun- verhalten der Patienten	42
3.10. Intrakutantestergebnisse in Korrelation zu auffälligen Blut- und Laborwerten	45
3.10.1. BKS	45
3.10.2. Leukozyten und Diff.Blutbild	45
3.10.3. Elektrophorese	47
3.10.4. Immunglobuline	48
3.10.5. Weitere Laborwerte	49
3.11. Patienten, bei denen wiederholt Intra- kutantestungen durchgeführt wurden	50
4. DISKUSSION	56
4.1. Prüfung des "Immunstatus" durch Intra- kutantestung	56
4.1.1. Kurze Wertung des Gesamtergebnisses	57
4.1.2. Problematik	60
4.1.2.1. Aussagekraft des Ic-Tests	60
4.1.2.2. Fehlerquellen von Seiten der Testsubstanz	62

4.1.2.3. Fehlerquellen von Seiten der Durchführung	64
4.1.2.4. Fehlerquellen von Seiten des Patienten (einschließlich Therapie)	65
4.2. Grundlagenimmunologie	67
4.2.1. Antigen	67
4.2.2. Zelluläre Immunantwort	68
4.2.3. IgE-vermittelte Sofortreaktion	69
4.2.4. Möglichkeiten der Auslösung von Sofortreaktionen	70
4.2.5. Veränderte Immunitätslage	71
4.3. Auffällige Ergebnisse bei bestimmten Patientengruppen	74
4.3.1. Patienten mit nachgewiesenen My- kosen	74
4.3.2. Patienten mit Atopie in der Anam- nese	79
4.3.3. Patienten mit malignem Melanom	81
4.3.4. Patienten, die mehrfach getestet wurden	82
4.4. Ausblick	85
5. ZUSAMMENFASSUNG	87
VERZEICHNIS DER TABELLEN	91
ERLÄUTERUNG DER ABKÜRZUNGEN	93
LITERATURVERZEICHNIS	94

1. EINLEITUNG

Geschichtliches zum Intrakutantest

Seit dem letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts erkundet man immunologische Phänomene mit Hilfe von Hauttests.

Schon früh hatte man bemerkt, daß Patienten mit manchen Krankheiten, die sich an inneren Organen manifestierten, wie Tuberkulose oder Pollenasthma, eine Hautreaktion zeigten, wenn man ihnen eine Zubereitung mit dem entsprechenden Antigen kutan applizierte.

So beschreibt BLACKLEY (5), der selbst Pollenallergiker war, im Jahre 1873 einen Selbstversuch mit Pollen, die er in einer Art Scratch-Test auf die Haut brachte, mit Schwellung, Erythem und Juckreiz. Damit dürfte er der Entdecker von Provokationsproben und Hauttests mit Allergenen gewesen sein (GRO-NEMEYER,37).

Seitdem ist der Hauttest als Spiegel immunologischer Vorgänge - die im einzelnen zum Teil noch nicht bekannt waren - nicht mehr in Vergessenheit geraten. Als Tuberkulintest z. B. , zum Nachweis einer erfolgten Infektion mit Tuberkelbakterien, wurde er über Jahrzehnte, und wird er auch heute noch angewandt.

1909 berichteten BROSTOFF und ROITT (13) von Heuschnupfen-Patienten mit Hautreaktionen vom Soforttyp, bei denen Spätreaktionen entdeckt wurden, nachdem man, mit Hilfe von Chlorpheniramin, die Sofortreaktion unterdrückt hatte.

Ein weiterer Schritt zur Erforschung der Vorgänge, die einer positiven Hauttestreaktion - in diesem Fall vom Soforttyp - zugrunde liegen, war der Versuch von PRAUSNITZ und KÜSTER (78) 1921, die durch einen Transfer von Allergiker Serum auf normale Haut mit anschließender Allergenbelastung einen für die urticarielle Reaktion verantwortlichen Faktor nachweisen konnten.

Auch mit Hauttestreaktionen gegen Pilzantigen, besonders mit Trichophyten, beschäftigte man sich.

1925 veröffentlichte BLOCH et al. (7) eine Arbeit über Trichophytin, mit der er nachwies, daß diese Substanz weder spezie- noch geschlechtsspezifisch, sondern gruppenspezifisch für Dermatophyten ist.

Bereits 1937 taucht bei MARCUSSEN (70) ein Problem auf, mit dem sich auch die vorliegende Arbeit beschäftigt: er sensibilisierte passiv 15 Patienten mit Spättypreaktionen auf Trichophytin. Die bei allen Patienten daraufhin einsetzende Sofortreaktion blockierte bei 7 Patienten die Spätreaktion völlig, bei den anderen 8 wurde sie abgeschwächt.

Verschiedene Versuche wurden unternommen, die wirk-

samen Komponenten der Allergenextrakte auszuma-
chen. So berichtet PRATT (77) 1942, daß mit My-
celextrakt von *Alternaria tenuis* bei weitem nicht
so deutliche Reaktionen zu erzielen waren, wie mit
Sporenextrakt. 1949 dokumentiert JILLSON (49) die
Verbindung von chronischer *Trichophyton rubrum*-
Infektion und abgeschwächter Spättyp- und häufi-
ger Soforttypreaktion auf Trichophytin.

Inzwischen hat die Immunologie weitere Fortschrit-
te gemacht - Strukturanalysen von Antikörpern, Iso-
lierung und Funktionsanalyse des Immunglobulins E
und anderes mehr - der Frage nach der Bedeutung
der Soforttypreaktionen gegen Antigene, die eigent-
lich eine Spättypreaktion auslösen sollten, ist man
noch nicht auf den Grund gekommen.

Seit vielen Jahren werden an der Münchener Derma-
tologischen Universitätsklinik bei bestimmten Pa-
tienten - meist Patienten mit Melanomen, Krankhei-
ten fraglicher Ätiologie oder dem Verdacht auf
Immundefekte - routinemäßig Intrakutantestungen
mit bakteriellen und Pilz-Antigenen (sog. Recall-
Antigenen) durchgeführt. Dieser Hauttest, der die
immunologische Reaktionslage des Patienten wider-
spiegeln soll, ist sicher nicht frei von fehler-
haften - teils falsch positiven, teils falsch ne-

gativen - Ergebnissen, doch nimmt er, im Vergleich aller in-vivo und in-vitro Verfahren zur Erfassung von Antigen-Reaktionen die Mittelstellung, in puncto Praktikabilität die günstigste Position ein (8+).

In vorliegender Arbeit wird nun versucht, der Frage dieser "irregulären" Sofortreaktionen auf Recall-Antigene etwas näher zu kommen.

Sind diese Sofortreaktionen Ausdruck einer gestörten Immunantwort, oder stellen sie nur eine Reaktion auf Haptene oder unspezifische Beimengung der Testsubstanz dar?

Sind sie gar - etwa bei Pilzantigenen - nur als Normvariante zu bewerten?

Stellen sie den Anfang oder ein bestimmtes Stadium in der Entwicklung der normalen Immunantwort dar?

Sind alle Sofortreaktionen - isoliert auftretende und solche, die eine Spätreaktion nach sich ziehen - gleich zu bewerten?

Ist also, ganz allgemein ausgedrückt, die Sofortreaktion nur sozusagen ein "Abfallprodukt" im Intrakutantest oder ist ihr, als wichtigem immunologischen Indikator, Beachtung zu schenken?

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Patientengut

Alle Patienten, an denen im Jahre 1977 an der Dermatologischen Klinik der LMU eine Intrakutantestung mit Recall-Antigenen durchgeführt wurde, wurden in vorliegende Untersuchung einbezogen.

Es waren dies 313 Personen. Nach Weglassen der Patienten, deren Akten nicht auffindbar waren, oder in deren Krankenakten für unsere Fragestellung wichtige Daten fehlten oder widersprüchlich waren, blieb noch ein Patientengut von 256 Personen, 154 Frauen und 102 Männern im Alter von 10 bis 90 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 49,8 Jahren.

Von den 256 Patienten waren 115 durch Sofortreaktionen bei der Intrakutantestung mit Antigenen vom Spättyp aufgefallen. Dieses Patientenkollektiv von 115 Personen wurde in vorliegender Arbeit näher untersucht und als Gruppe I (Gruppe mit Sofortreaktionen) bezeichnet. Die übrigen 141 Patienten zeigten entweder keine oder normale Spätreaktionen auf die Intrakutantestung (Gruppe II, Gruppe mit Spättypreaktionen.)

Zum besseren Vergleich der Umstände, die zur Verschiedenheit der Reaktionen geführt haben könnten,

wurden weitere Untergruppen gebildet, so z.B. nach Diagnose, Anamnese, Reaktionsbereitschaft und anderem.

2.2. Intrakutantestung mit Recallantigenen

Zur Anwendung kamen folgende standardisierte Testsubstanzen:

Tuberkulin GT Hoechst (1:1000, 1:10 000 und
1:100 000)

Trichophytin, Candidin,
und handelsübliche gemischte Bakterienfraktionen (F_1 - F_4 der Firma Bencard) (s.Tab. 1).

Für die Intrakutanprobe wurden an der Vorderseite eines Unterarmes 0,05 ml der jeweiligen Lösung streng intradermal injiziert und nach 20 Minuten sowie nach 48 und 72 Stunden abgelesen.

Als Kontrolle wurde 0,9%ige NaCl-Lösung injiziert.

Tab.1: Zusammensetzung der verwendeten Test-
antigene

Candidin	Candida albicans
Trichophytin	Trichophyton verrucosum
Tuberkulin [⌘])	Mycobakterium tuberculosis Typ humanus (3 Stämme)
F ₁ Strepto- ⌘⌘) kokkengruppe	Streptococcus pneumoniae (I) Streptococcus Lancefield C Streptococcus Lancefield G
F ₂ gemischte Gruppe	Neisseria catarrhalis Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Klebsiella pneumoniae (Friedländer Bazillen)
F ₃	Brucella abortus Bang
F ₄	Streptococcus viridans

⌘ Fa. Hoechst

~~⌘⌘~~ Fa. Bencard

2.3. Quantitative Beurteilung der Testreaktion (Reaktivitätszahl)

Die Reaktionen auf die Testantigene wiesen nach Häufigkeit, Dauer und Intensität deutliche Unterschiede auf. Es sind je zwischen Null und neun Reaktionen möglich, die zu den verschiedenen Ableszeitpunkten jeweils nachweisbar sind. Die Intensität der Reaktion in Form von Erythem und Quaddel reicht von fraglich positiv (+) bis stark positiv +++.

Um über die dem Patienten z.Z. der Testung eigene Reaktionsbereitschaft besser Aufschluß geben zu können, wurde die Summe aus den positiven Reaktionen nach 20 Minuten als Sofort-Reaktivitätszahl (SoR) und die Summe aus den positiven Reaktionen nach 48 und 72 Stunden als Spätreaktivitätszahl (SpR) genommen, wobei einfach positive Reaktionen (+) einfach und dreifach positive Reaktionen (+++) dreifach gezählt wurden.

Schwach oder fraglich positive Reaktionen wurden, wenn sie sich deutlich von der Kochsalzkontrolle unterschieden, ebenfalls einfach gewertet.

So ergibt sich z.B. aus nachstehender Tab.2 eine Sofort-Reaktivitätszahl (SoR) von 3, die Aufschluß gibt, über die Häufigkeit und Intensität der aufgetretenen Sofortreaktionen.

Die Reaktivitätszahl 17 für die Spätreaktionen (SpR) ist zusammengesetzt aus 9 und 8, die die Häufigkeit und Intensität widerspiegeln und bezieht, da beide Zahlen zusammengekommen wurden, auch die Dauer der Reaktion mit ein.

Tab. 2 Beispiel zur Errechnung der Reaktivitätszahl

	20'		48 ^h	72 ^h
Tuberk. 1:1000	-		+(=1)	++(=2)
1:10000	-		(+)(=1)	+(=1)
1:100000	-		-	-
Trichophytin	++(=2)		+(=1)	+(=1)
Candidin	+(=1)		++(=2)	+(=1)
F ₁	-		-	-
F ₂	-		+++ (=3)	++ (=2)
F ₃	-		+ (=1)	(+)(=1)
F ₄	-		-	-
	3		9	8
			17	

Auf diese Weise lassen sich für alle Patienten Reaktivitätszahlen bestimmen, die dann verglichen werden können.

3. ERGEBNISSE

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen

Durchschnittsalter der Patienten: (in Jahren)

insgesamt (n=256)	49,8 J
Gruppe I der Sofortreaktionen (n=115)	50,3 J
Gruppe II d. Spätreaktionen (n=141)	49,5 J

Tab. 3 Altersverteilung der Gruppen I und II nach Dekaden

	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-
insg.:n	10	22	44	45	54	50	29	2
Gr. I:n	3	12	17	24	23	23	14	0
Gr. II:n	7	10	27	21	31	27	15	2
Gr. I :%	3	10	15	21	20	20	12	
Gr. II: %	5	7	19	15	23	19	11	1

Geschlechtsverteilung der Gruppen:

insgesamt (n=256)	weibl. 154 (60%)	männl. 103
Gruppe I (n=115)	" 66 (57%)	" 48 (43%)
Gruppe II (n=141)	" 87 (62%)	" 54 (38%)

Weder bei der Alters- noch bei der Geschlechtsverteilung war ein auffälliger Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar.

3.2. Grundkrankheiten der untersuchten Patienten

Diagnosegruppen:

Tumoren
 /benigne
 \maligne

 mal.Melanom
 Sonstige

infektiöse Erkrankungen
 /durch Bakterien
 \durch Pilze
 durch Viren

allergische Erkrankungen
 /Typ I (nach Coombs u. Gell)
 \Typ II u. III
 Typ IV (Kontaktekzem)

Sonstige (fraglich immunologischer Ursache bzw.
ungeklärter Ätiologie)

Auflistung der Diagnosen, die unter "Sonstige"
zusammengefaßt wurden:

Diagnose	Anzahl
Erythema nodosum	8
Psoriasis	7
Rosacea	2
Granuloma anulare	3
Erythematodes chron. disc.	1
Arzneimittlexanthem	1
Dermatitis herpetiformis Duhring	1
M. Boeck	1
Pemphigus vulgaris	1
Pemphigus fam. chron.	1
Livedo-Vasculitis	1
Periarteriitis nodosa	1
Sklerodermie	1
Dermatomyositis	1

3.3. Reaktionen nach Intrakutantestungen

Von den 256 Patienten reagierten 15 (5,8%) auf gar kein Antigen, 8 Patienten(3%) zeigten ausschließlich eine Sofortreaktion.

115 (44,9%) der 256 Patienten reagierten bereits nach 20 Minuten auf mindestens ein Testantigen; 141 Patienten (55,1%) reagierten ohne Sofortreaktion, 15 gar nicht, die übrigen erst nach 48 oder 72 Stunden.

Wieviele der Patienten auf die einzelnen Keime reagierten, und auf welche Weise, zeigt die folgende Übersicht:

Tab. 4 Reaktionsweise der getesteten Patienten auf die einzelnen Antigene in %

	nicht	sofort	sofort +spät	spät	ins.pos.
Tub.1:1000	55,6%	0,4%	2,7%	41,2%	44,4%
1:10000	65,8%	1,2%	0,4%	32,7%	34,2%
1:100000	86,4%	1,2%	0,4%	12,1%	13,6%
Trichophyt	53,3%	12 %	8,9%	25,7%	46,7%
Candidin	53,7%	24 %	7 %	15,2%	46,3%
F ₁	35,8%	3,5%	8,2%	52,5%	64,2%
F ₂	26,8%	1,9%	5,1%	66,1%	73,2%
F ₃	54,1%	3,5%	1,6%	40,9%	45,9%
F ₄	77,8%	4,3%	0,8%	17,1%	22,2%

Geht man von den positiven Reaktionen aus und betrachtet den Anteil, den Sofortreaktionen, gekoppelte Reaktionen und Spätreaktionen daran einnehmen, ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 5 Art der positiven Reaktionen auf die einzelnen Antigene:

	pos.Reakt. insgesamt = 100%	sofort	sofort spät	spät
Tub.1:1000	n=114	1%	6%	93%
1:10000	n= 88	3%	2%	95%
1:100000	n= 35	9%	2%	89%
Trichoph.	n=120	26%	19%	55%
Candidin	n=119	52%	15%	33%
F ₁	n=165	5%	13%	82%
F ₂	n=188	3%	7%	90%
F ₃	n=118	8%	3%	89%
F ₄	n= 57	19%	4%	77%

Betrachtet man die Reaktionsweise aller Patienten auf die verschiedenen Bakterien und Pilze, so fällt auf, daß beim Tuberkulin z.B. nur 3 Patienten eine isolierte Frühreaktion zeigen, gegenüber 106 Pat. mit zellvermittelter Reaktion; beim Trichophytin ist das Verhältnis schon 31/66 und beim Can-

didin sogar 62/39, also weit mehr Patienten mit isolierten Sofortreaktionen, als mit "normalen" Spätreaktionen.

Der Anteil an Sofortreaktionen gegen Candidin im Vergleich zu Spätreaktionen und im Vergleich zu den Bakterienfraktionen war signifikant erhöht für 1% Fehlerwahrscheinlichkeit. Das gleiche galt für den Anteil an Sofortreaktionen gegen Trichophytin.

Bei den Bakterienfraktionen überwogen die zellvermittelten Reaktionen.

Bei den 115 Patienten der Gruppe I zeigten sich insgesamt 223 Sofortreaktionen.

Tab. 6 Übersicht über die Sofortreaktionen

Zahl d. Sofortreaktionen	Anzahl d. Patienten	in%
1	67	58,6%
2	26	22,4%
3	10	8,6%
4	2	1,7%
5	3	2,6%
6	3	2,6%
7	2	1,7%
8	0	0 %
9	2	1,7%

Bei den 67 Patienten mit nur einer Sofortreaktion verteilten sich diese auf folgende Antigene:

Tuberkulin			Pilze		Bakterien			
I	II	III	Trich.Cand.		F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
-	-	-	19	38	6	3	1	-

57 von 67 Patienten, also rund 85% reagierten nach 20 Minuten auf Pilzantigene.

Von den 223 Sofortreaktionen waren 133 isolierte Sofortreaktionen, d.h. sie waren nach 48 Stunden nicht mehr nachzuweisen, 90 waren gekoppelte Sofortreaktionen, die sowohl nach 20 Minuten als auch nach 48 bzw. 72 Stunden nachweisbar waren.

3.4. Diagnosehäufigkeit der Gruppen I und II

Bei der Melanomgruppe überwogen die Patienten im Stadium I der Erkrankung in der Gruppe II (mit ausschließlich Spätreaktionen) mit 63% gegenüber 37% bei der Gruppe I. Die Patienten im Stadium II und III der Erkrankung waren dagegen stärker in der Gruppe I (mit Sofortreaktionen) vertreten. Dieser Unterschied zwischen Patienten im Stadium I und Patienten im Stadium II und III der Erkrankung war signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Für die übrigen Diagnosegruppen konnten keine signifikanten Unterschiede (vielleicht auf Grund der geringen Gruppenstärken) errechnet werden.

Tab. 7 Verteilung der Hauttest-Reaktionstypen bei verschiedenen Erkrankungen

	insges.		Gruppe I		Gruppe II	
	n=256	%	115	%	141	%
MM Stad. I	109	42,6	40	36,6	69	63,4
II	31	12,1	16	51,6	15	48,4
III	26	10,2	15	57,7	11	42,3
Allerg. I	19	7,4	13	68,4	6	31,6
II-III	6	2,3	3	50	3	50
IV	5	2,0	3	60	2	40
Inf. Bakt.	10	3,9	5	50	5	50
Inf. Pilze	7	2,7	4	57,1	3	42,9
Tu. ben.	10	3,9	5	50	5	50
Tu. mal.	3	1,8	2	66,7	1	33,3
Sonstige	30	11,7	9	30	21	70

Bei den allergischen Erkrankungen vom Typ I nach Coombs und Gell, überwogen deutlich die Patienten der Gruppe I (jedoch nicht signifikant), während sich die Verteilung bei den übrigen allergischen Erkrankungen, wie auch bei den Infektionen und Tumoren, in etwa die Waage hielt.

Bei den ätiologisch unklaren Erkrankungen standen die Patienten der Gruppe II im Vordergrund, was sich aber bei der Vielzahl der hier zusammengefaßten Erkrankungen nicht weiter untersuchen ließ.

3.5. Reaktivitätszahlen

3.5.1. Werte für Reaktionen vom Soforttyp (SoR)

Der Durchschnitt der Sofortreaktivitätszahlen der Gruppe I lag bei 2,1. Ließ man die Reaktionen auf Tuberkulin bei der Bewertung weg, ergab sich ein Mittelwert von 2,0.

Tab. 8 Übersicht über die Sofort-Reaktivitätszahlen der Gruppe I nach Diagnosen

Diagnose	n	durchschnittl. SoR (20')	mittl.Stand.Fehler
MM Stad.I	40	1,9	$\pm 0,2641$
II	16	2,7	$\pm 0,6814$
III	15	1,7	$\pm 0,2840$
All.Typ I	13	2,2	$\pm 0,6008$
II-III	3	2,0	$\pm 1,0000$
IV	3	1,7	$\pm 0,6667$
Inf.Bakt.	5	2,6	$\pm 1,1225$
Inf.Pilze	4	2,5	$\pm 0,2887$
Tu. ben.	5	1,6	$\pm 0,2449$
Tu. mal.	2	2,5	$\pm 0,5000$
Sonstige	9	2,8	$\pm 0,8462$
insgesamt	115	2,14	$\pm 0,1743$

(Standardabweichung etc. siehe dazu Tab. 11)

Es ergaben sich keine Auffälligkeiten in Bezug auf die verschiedenen Diagnosen.

14 der 115 Patienten der Gruppe I hatten eine Sofort-Reaktivitätszahl größer/gleich 4 und lagen damit doppelt so hoch wie der Durchschnitt. Besonderheiten, die bei diesen Patienten auftraten, sind in folgender Übersicht festgehalten:

Tab.9 14 Patienten mit hohen SoR-Zahlen

SoR: 4:	1 Pat. mit nummulärem Ekzehm u.Tinea pedum, IgE 1048
	2 Pat. mit prim. knot. MM, Stad.I,BCG-Impfung
	1 Pat. mit Vasc.all., Atopie in EA, IgG und IgA erhöht
5:	1 Pat. mit prim. knot. MM, Stad.II
	1 Pat. mit prim. knot. MM, Stad.III, nach jeder Testung Fieberreaktion
6:	1 Pat.,prim.knot.MM, Stad.I (nur Tub. und Pilze positiv)
7:	2 Pat.,prim.knot. MM, Stad.II
	1 Pat., Akne congl., Atopie i.d.FA,
9:	1 Pat., bull. Pemphigoid - Blasenbildung im Testbereich
	1 Pat. mit chron.rez. Urticaria - urtikarieller Dermographismus
	1 Pat., Verdacht auf MM oder Naevus ceor.
	1 Pat., MM, Stad. II,

Von den 115 Patienten der Gruppe I hatten 73 Patienten nur Sofortreaktionen auf Trichophytin und Candidin, nur 43 Personen reagierten auch auf andere Antigene. Die SoR dieser 43 Patienten lag bei 3,5.

Nur 9 Patienten der Gruppe I reagierten nach 20 Minuten auf Tuberkulin. Die SoR dieser Patienten ist mit durchschnittlich 6,3 außergewöhnlich hoch. Diese Patienten hatten mit 9,3 auch eine erhöhte Spät-Reaktivitätszahl.

3.5.2. Werte für Reaktionen vom Spättyp .

Tab. 10 Übersicht über Spät-Reaktivitätszahlen
der Gruppen I und II nach Diagnosen

Gruppe I:			
Diagnose	n	durchschnittl. Spät-RZ(48-72 ⁿ)	mittl. Stand.Fehler
MM Stad.I	40	9,5	± 0,9460
II	16	5,4	± 1,0953
III	15	9,8	± 1,4860
All.Typ I	13	4,3	± 0,6542
II-III	3	4,6	± 0,3333
IV	3	5,0	± 1,0000
Inf.Bakt.	5	6,0	± 1,3784
Inf.Pilze	4	5,3	± 1,0308
Tu. ben.	5	5,8	± 0,9165
Tu. mal.	2	14,5	± 6,5000
Sonstige	9	3,9	± 2,0979
insgesamt	115	7,3	± 0,5123
Gruppe II:			
MM Stad.I	69	7,3	± 0,7062
II	15	9,1	± 1,8280
III	11	3,9	± 1,4737
All.Typ I	6	5,1	± 1,5581
II-III	3	3,3	± 2,3333
IV	2	2,0	± 1,0000
Inf.Bakt.	5	4,4	± 0,8124
Inf.Pilze	3	12,7	± 5,2387
Tu. ben	5	2,6	± 1,2490
Tu. mal	1	12,5	± - - -
Sonstige	21	5,8	± 1,0682
insgesamt	141	6,6	± 0,4856

Als Durchschnitt der Spät-Reaktivitätszahlen der 256 Patienten ergab sich 7,0; für die Gruppe I 6,6 und für die Gruppe II 7,3.

Ins Auge fallen die niedrigen SpR-Zahlen bei allergischen Erkrankungen.

Die drei Patienten mit nicht melanozytischen malignen Tumoren (malignes Lymphom und Immunozytom) hatten eine doppelt so hohe Spät-Reaktions-Bereitschaft, wie der Durchschnitt.

Mittelwerte, Standardabweichung, Quadratsumme und mittlerer Standardfehler für Sofort- und Spät-Reaktivitäts-Zahlen aller Diagnosegruppen wurden in folgenden Tabellen 11, 12 und 13 zusammengestellt.

Des besseren Vergleiches wegen, mit z.B. BCG-geimpften Patienten, wurden alls Werte unter Vernachlässigung der Reaktionen auf Tuberkulin, gesondert aufgelistet. (Tab. 11, 2. Teil und Tab. 13)

Tab 11 Übersicht über Mittelwert, Standardabweichung, Quadratsumme und mittleren Standardfehler der Sofort-Reaktivitäts-Zahlen, nach Diagnosen (mit und ohne Tuberkulin)d. Gruppe I

mit Tub.	N ₁	MEAN ₁	STD. DEV.	SUMx ²	SUMx	STD. ERROR of MEAN
insgesamt	115	2,1478	1,8696	929	247	0,1743
MM Stad. I	40	1,9250	1,6701	257	77	0,2641
II	16	2,6675	2,7256	227	43	0,6814
III	15	1,7333	1,0998	62	26	0,2840
All. Typ I	13	2,2308	2,1662	121	29	0,6008
II-III	3	2,0000	1,7321	18	6	1,0000
IV	3	1,6667	1,1547	11	5	0,6667
Inf. Bakt.	5	2,6000	2,5100	59	13	1,1225
Inf. Pilze	4	2,5000	0,5774	26	10	0,2887
Tu. ben.	5	1,6000	0,5477	14	8	0,2449
Tu. mal.	2	2,5000	0,7071	13	5	0,5000
Sonstige	9	2,7778	2,5386	121	25	0,8462
ohne Tub.						
MM Stad. I	40	1,7750	1,04049	203	71	0,2221
II	16	2,3125	2,1203	153	37	0,5301
III	15	1,7333	1,0998	62	26	0,2840
All. Typ I	13	2,1538	1,9081	104	28	0,5292
II-III	3	2,0000	1,7321	18	6	1,0000
IV	3	1,6667	1,1547	11	5	0,6667
Inf. Bakt.	5	2,6000	2,5100	59	13	1,1225
Inf. Pilze	4	2,5000	0,5774	26	10	0,2887
Tu. ben.	5	1,6000	0,5477	14	8	0,2449
Tu. mal.	2	2,0000	1,4142	10	4	1,0000
Sonstige	9	2,4444	1,6677	76	22	0,5556

Tab. 12 Übersicht über Mittelwert, Standardabweichung, Quadratsumme und mittleren Standardfehler der Spät-RZ der Gruppen Iu.II(mit Tub)

Diagnose	N ₁	MEAN ₁	STD.DEV.	SUMx ²	SUMx	STD.ERROR OF MEAN
Gruppe I	115	7,3478	5,4933	9649	845	0,5123
MM Stad. I	40	9,5250	5,9828	5025	381	0,9460
II	16	5,4375	4,3813	761	87	1,0953
III	15	9,8667	5,7553	1924	148	1,4860
All. Typ I	13	4,3077	2,3588	308	56	0,6542
II-III	3	4,6667	0,5774	66	14	0,3333
IV	3	5,0000	1,7321	81	15	1,0000
Inf. Bakt.	5	6,0000	3,0822	218	30	1,3784
Inf. Pilze	4	5,2500	2,0616	123	21	1,0308
Tu. ben.	5	5,8000	2,0494	185	29	0,9165
Tu. mal.	2	14,5000	9,1924	505	29	6,5000
Sonstige	9	3,8889	6,2937	453	35	2,0979
Gruppe II	141	6,6454	5,7658	10881	937	0,4856
MM Stad. I	69	7,2899	5,8664	6007	503	0,7062
II	15	9,1333	7,0798	1953	137	1,8280
III	11	3,9091	4,8878	407	43	1,4737
All. Typ I	6	5,1667	3,8166	233	31	1,5581
II-III	3	3,3333	4,0415	66	10	2,3333
IV	2	2,0000	1,4142	10	4	1,0000
Inf. Bakt.	5	4,4000	1,8166	110	22	0,8124
Inf. Pilze	3	12,6667	9,0738	646	38	5,2387
Tu. ben.	5	2,6000	2,7928	65	13	1,2490
Tu. mal.	1	14,0000	-	-	-	-
Sonstige	21	5,8095	4,8951	1188	122	1,0682

Tab. 13 Übersicht über Mittelwert, Standardabweichung, Quadratsumme und mittleren Standardfehler der Spät-RZ der Gruppen I u. II (ohne Tb)

	N_1	MEAN ₁	STD.DEV.	SUM x^2	SUM x	STD.ERROR of MEAN
Gruppe I	115	5.1217	3.7537	4623	589	.3500
MM I	40	6.4000	3.6148	2148	256	.5715
II	16	3.9375	4.5088	553	63	1.1272
III	15	6.9233	3.7885	922	104	.9782
All. I	13	3.1538	1.7723	167	41	.4815
II-III	3	3.6667	1.5275	45	11	.8819
IV	3	2.3333	1.1547	19	7	.6667
Inf.Bakt	5	4.0000	4.1833	150	20	1.8708
Inf.Pilz	4	5.0000	2.1602	114	20	1.0801
Tu. ben.	5	3.2000	1.6432	62	16	.7348
Tu. mal.	2	7.0000	2.8284	106	14	2.0000
Sonstige	9	3.2222	4.7639	275	29	1.5880
Gruppe II	141	4.5887	3.7627	4951	647	.3169
MM Stad I	69	4.6812	3.6319	2409	323	.4372
II	15	5.7333	4.6670	789	86	1.2050
III	11	1.9000	2.4698	91	19	.7810
All. Typ I	6	5.1667	3.8166	233	31	1.5581
II-III	3	3.3333	4.0415	66	10	2.3333
IV	2	2.0000	1.4142	10	4	1.0000
Inf.Bakt	5	4.4000	1.8166	110	22	.8124
Inf.Pilz	3	10.6667	5.6862	406	32	3.2830
Tu. ben.	5	2.6000	2.7928	65	13	1.2490
Sonstige	21	4.0952	2.8793	518	86	.6283

Da es möglich ist, daß sich in Mittelwerten extrem hohe und extrem niedrige Zahlen aufheben, wurden die Patienten mit besonders hoher oder niedriger Spät-Reaktivitätszahl (kleiner/gleich 2 und größer/gleich 11) gesondert nach Diagnosen aufgelistet.

Tab. 14 Übersicht über Patienten mit Spät-RZ ≤ 2 und ≥ 11 der Gruppen I und II nach Diagnosen

Diagn.	n	≤ 2	≥ 11	insg.extrem	%
MM Stad. I	109	19	29	48	44,0
II	31	5	7	12	38,7
III	26	6	10	16	61,5
All. Typ I	19	5	-	5	26,3
II-III	6	2	-	2	33,3
IV	5	1	-	1	20,0
Inf. Bakt.	10	3	1	4	40,0
Inf. Pilze	7	-	1	1	14,3
Tu. ben.	10	3	-	3	30,0
Tu. mal.	3	-	2	2	66,7
Sonstige	30	8	4	12	40,0

Der Anteil an besonders hohen bzw. besonders niedrigen Spät-Reaktivitätszahlen ist beim malignen Melanom und den malignen Lymphomen signifikant höher, als bei den übrigen Diagnosegruppen (für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit).

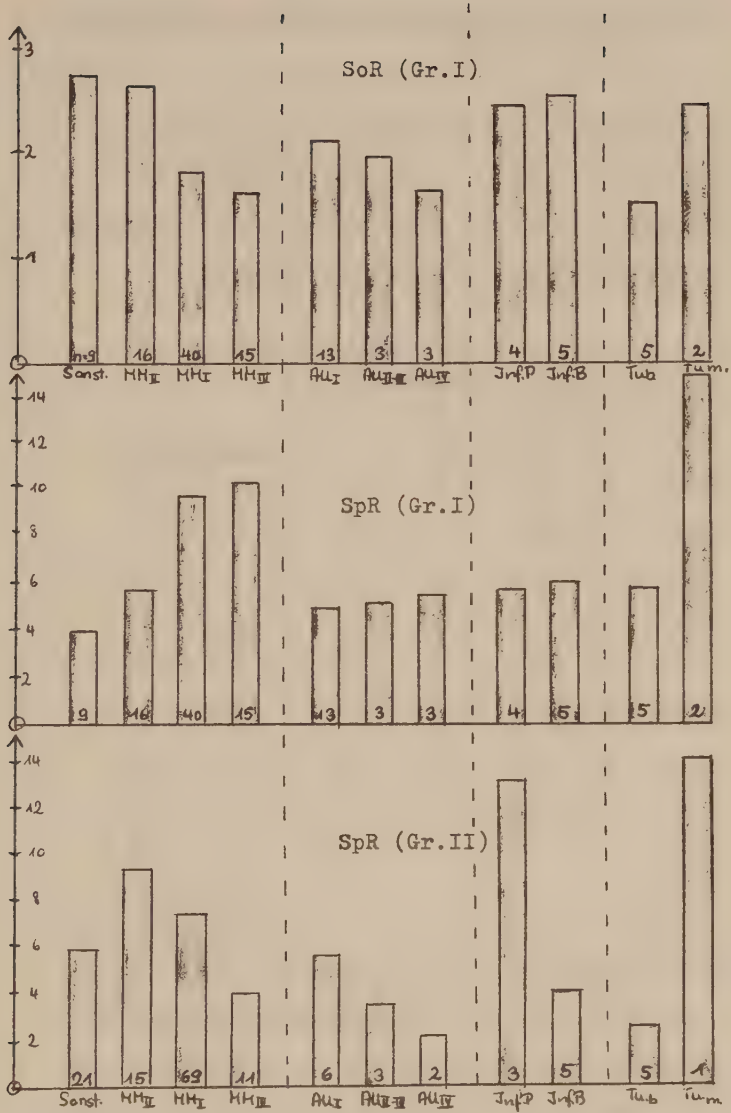
3.5.3. Vergleiche zwischen Früh- und Spät-Reaktivitäts-Zahlen

Immer wieder wird in der Literatur auf eine Art Antagonismus zwischen Soforttyp- und Spättypreaktionen hingewiesen. (39, 52, 70)

Um dies möglicherweise für die hier untersuchten Patienten zu dokumentieren, wurde in folgender Tabelle und in einer graphischen Darstellung die Sofort- und Spät-Reaktivitäts-Werte der einzelnen Diagnosegruppen der Gruppen I und II gegenübergestellt.

Tab. 15 Gegenüberstellung der durchschnittlichen Sofort- und Spät-RZ beider Gruppen nach Diagnosen

Gruppe I				Gruppe II	
Diagnose	n	SoR	SpR	n	SpR
MM Stad. I	40	1,9	9,6	69	7,3
II	16	2,7	5,4	15	9,1
III	15	1,7	9,9	11	2,9
All. Typ I	13	2,2	4,3	6	5,2
II-III	3	2,0	4,7	3	3,3
IV	3	1,7	5,0	2	2,0
Inf. Bakt.	5	2,6	6,0	5	4,4
Inf. Pilze	4	2,5	5,3	3	12,7
Tu. ben.	5	1,6	5,8	5	2,6
Tu. mal.	2	2,5	14,5	1	14,0
Sonstige	9	2,8	3,9	21	5,8



Abbildg. I: Gegenüberstellung der SoR- und SpR-Werte der Gruppen nach Diagnosen

3.5.4. Reaktivitätszahlen in Bezug auf das Alter des Patienten

Um einen möglichen Zusammenhang der Reaktionsbereitschaft mit dem Alter des Patienten aufzuzeigen, wurden die Früh- und Spät-Reaktivitätszahlen nach Altersdekaden aufgeschlüsselt.

Tab. 16 Übersicht über SoR- und SpR-Zahlen nach Altersdekaden

Alter	Gruppe I				Gruppe II	
	n	SoR	n	SpR	n	SpR
10-20	3	2,0	3	3,0	7	3,7
20-30	12	2,3	12	4,2	11	5,5
30-40	17	2,5	17	5,3	29	5,5
40-50	26	2,3	26	9,4	21	8,7
50-60	23	1,8	23	7,5	32	9,1
60-70	21	1,6	21	7,7	27	5,8
70-80	13	2,4	13	7,6	12	4,7
80-90	-	-	-	-	1	2,0

Es ergab sich ein Gipfel in der Spättyp-Reaktivität in beiden Gruppen bei etwa 50 Jahren. Jüngere und Ältere zeigen eine geringere zellvermittelte Reaktivität, sieht man von einem Wert bei den 70-80-jährigen ab, der, wohl grundkrankheitsbedingt etwas abweicht.

Betrachtet man die Sofortreaktionen der einzelnen Altersstufen, so möchte man hier eher von einer altersunabhängigen, fast linear gleichbleibenden Reaktivität sprechen.

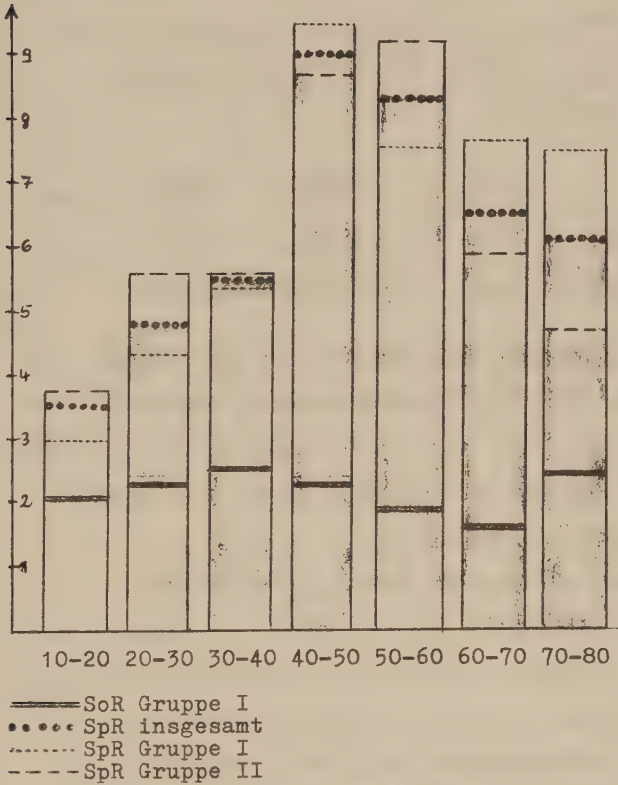


Abb. II Sofort- u. Spät-Reaktivitätszahlen
nach Altersdekaden

3.6. Patienten mit Atopie in der Anamnese

Bei insgesamt 256 Patienten wurden neun mal atopische Krankheitsbilder in der Eigenanamnese und 15 mal in der Familienanamnese gefunden. Auf die beiden Gruppen verteilt sich das folgendermaßen:

	insg. n=256	Gruppe I n=115	Gruppe II n=141
Atopie i.d.EA	9	7 (78%)	2 (22%)
Atopie i.d.FA	12	7 (58%)	5 (42%)

Es waren wesentlich mehr Atopiker in der Gruppe I zu finden; eine Signifikanzberechnung war aber wegen der geringen Zahl nicht sinnvoll.

Von den insgesamt 21 Patienten hatten nur 2 eine Spätreaktion auf Tuberkulin.

Bei 10 der 21 Patienten ließen sich Dermatophyten nachweisen.

3 der 21 Patienten hatten eine -der seltenen- Frühreaktionen auf die F_2 -Fraktion mit Staphylokokken. Spätreaktionen auf die F_2 -Fraktion hatten jedoch nur 53% der Atopiker gegenüber 68% der übrigen Patienten.

Die Sofort-Reaktivität auf die F_2 -Fraktion lag (für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit) signifikant über dem Durchschnitt der übrigen Patienten.

Tab. 17 Gegenüberstellung der SoR- und SpR-Werte von Pat. mit atopischer Anamnese zu den SoR- u. SpR-Werten der übrigen Patienten

	Gruppe I			Gruppe II	
	n	SoR	SpR	n	SpR
atop.FA	7	2,3	1,7	5	3,6
atop.EA	7	3,3	3,9	2	6,0
insg. Atopiker	14	2,8	2,8	7	4,3
übrige	101	2,1	8,0	134	6,8

Die Früh-Reaktivität der Atopiker war gegenüber den übrigen Patienten erhöht, die Spät-Reaktivität erniedrigt.

3.7. Patienten mit kulturell nachgewiesenen Pilzinfektionen

Bei einem Teil der Patienten wurde mittels bakteriologischer bzw. mykologischer Untersuchung eine floride Infektion mit Keimen nachgewiesen, die auch im Intrakutantest als Allergene untersucht wurden. Der Anteil an nachweislichen lokalen Bakterieninfektionen war jedoch zu gering und von zu großer Unterschiedlichkeit, um daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Bei 50 Patienten konnte ein positiver Keimnachweis für Pilze erbracht werden, und zwar bei 22 Patienten für Trichophyton und bei 28 Patienten für Candida.

Auf die beiden Gruppen verteilt sich das folgendermaßen:

	Trichophyton	Candida
Gruppe I (n=115)	15 (13%)	18 (16%)
Gruppe II(n=141)	7 (5%)	10 (7%)

Der Anteil an nachgewiesenen Pilzinfektionen ist bei der Gruppe I mit 29% signifikant höher als bei der Gruppe II mit 12%.

Auffällig ist, daß bei den 28 Patienten mit nachgewiesener Candida-Infektion dieser Keim in 43% im Intrakutantest überhaupt nicht reagiert, und

in weiteren 50% ausschließlich in einer Sofortreaktion.

Tab. 18 Zugehörige Ic-Test-Reaktionen bei gesicherten Pilz-Infektionen

	nicht	sofort	gekoppelt	spät
Gr. I	-	6 (27%)	7 (32%)	2 (9%)
Trich. n=22 Gr. II	1 (5%)	-	-	6 (27%)
Gr. I	3 (11%)	14 (50%)	-	1 (4%)
Cand. n=28 Gr. II	9 (32%)	-	-	1 (4%)

Differenziert man die Reaktionen nach dem Sitz der Infektion, ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 19 Intrakutantest-Reaktionen bei Mykosen nach dem Sitz der Infektion

	nicht	sofort	gekoppelt	spät
Fuß/ Trich	1	2	7	10
Hand Cand.	1	-	1	3
mehre- Trich	-	5	-	2
reStel Cand.	2	1	-	-
len				
unter Cand.	1	5	-	-
Nägeln				
innerl. Cand.	11	7	-	1

Bei reiner Fuß- oder Handmykose überwiegen späte oder gekoppelte Reaktionen. Bei Mykosen an

mehreren Stellen, unter Nägeln oder enteralen, stehen fehlende Reaktionen oder Reaktionen vom Soforttyp im Vordergrund.

Die Zahl der in Tabelle 19 aufgelisteten Reaktionen weicht von der in Tabelle 18 etwas ab, da einige Patienten z.B. außer einer Mykose unter den Nägeln auch noch eine enterale aufwiesen.

3.8. Einfluß medikamentöser Behandlung auf die Reaktivität der Patienten

Fast ausnahmslos wurden differente Medikamente vor der Intrakutantestung abgesetzt oder die Therapie erst anschließend begonnen. Nur in dringenden Fällen wurde eine Kortison- oder Zytostatikabehandlung während der Testung durchgeführt.

Immunsuppressiva z.Z. der Testung bekamen 3,5% der Patienten der Gruppe I und 3,5% d. Gruppe II; mit Steroiden wurden 7,8% der Gruppe I und 2,8% der Gruppe II behandelt.

Tab. 20 SoR- u. SpR-Zahlen während differenter medikamentöser Behandlung

	Gruppe I (n=115)			Gruppe II (n=141)	
	n	SoR	SpR	n	SpR
innerl. Steroide	6	1,2	5,5	3	4,0
äußerl.	3	3,3	5,3	1	3,0
Zytostatika	4	2,8	1,5	5	6,0

Die Spät-Reaktivität ist sowohl bei der mit Steroiden behandelten Patienten-Gruppe mit 4,9 als auch in der mit Immunsuppressiva behandelten mit 4,0 gegenüber dem Durchschnitt (7,0) erniedrigt.

3.9. Einfluß der BCG-Impfung auf das Immunverhalten der Patienten

Von insgesamt 166 Patienten mit malignem Melanom wurden im untersuchten Zeitraum 127 Patienten BCG-geimpft, davon 86 zusätzlich mit DTIC behandelt.

Um den Einfluß der BCG-Impfung auf das Immunverhalten zu untersuchen, war es aber vor allem wichtig, das zeitliche Verhältnis von Impfung zu Testung festzuhalten.

Von den 127 BCG-geimpften Patienten waren z.Z. der Intrakutantestung 102 (80%) unbehandelt, 23 (18%) bereits geimpft und bei 2 Patienten fand die Impfung während der Testung statt.

Somit waren von 166 Melanom-Patienten z.Z. der Testung insgesamt 141 ungeimpft.

Auf die Gruppe I entfielen 10 vorher, 2 gleichzeitig und 59 noch nicht geimpfte, auf die Gruppe II 13 vorher, keine gleichzeitig und 82 noch nicht geimpfte Patienten.

In folgender Tabelle 21 sind die Reaktivitätszahlen der geimpften und ungeimpften Patienten, differenziert nach Krankheitsstadien, aufgeführt. Mittelwert der SpR aller 166 Patienten mit MM war 7,6, der der SoR der 71 Patienten der Gruppe I: 2,1.

Tab. 21 Sofort- und Spät-Reaktivitätszahlen in zeitlicher Relation zur BCG-Impfung, aufgliedert nach Melanom - Stadien

	vor Ic-Test geimpft			während IcT geimpft			nicht geimpft		
	n	SoR	SpR	n	SoR	SpR	n	SoR	SpR
Gruppe I									
MM Stad. I	3	1,0	9,7	-	-	-	37	1,9	9,2
II	1	1,0	5,0	1	3,0	0	13	2,6	5,9
III	6	1,4	13,8	1	5,0	0	9	1,6	8,8
Gruppe II									
MM Stad. I	7	-	9,9	-	-	-	62	-	6,9
II	5	-	15,2	-	-	-	10	-	6,8
III	1	-	1,0	-	-	-	10	-	4,3

Von den 23 bereits vor der Testung BCG-geimpften Patienten zeigten 7 (30%) keine Reaktion - also Anergie auf Tuberkulin. Besonderheiten dieser 7 Patienten sind hier im Anschluß aufgelistet:

Gruppe I: 51J., MM I, SoR 1, SpR 8, Fußmykose

45J., MM II, SoR 1, SpR 5,

55J., MM III, SoR 1, SpR 14;

Gruppe II: 66 J., MM I, Spät-R. 7, Fußmykose

23 J., MM II, SpR 4,

34 J., MM II, SpR 4

69 J., MM III, SpR 0

Diese 7 Patienten hatten mit 6,0 gegenüber dem Durchschnitt von 7,6 eine erniedrigte Spät-Reaktivität. 5 der 7 Patienten befanden sich im Stadium II und III der Erkrankung.

Die 23 bereits vor der Testung geimpften Patienten zeigten mit 11,4 eine deutlich höhere Spätreaktivität als der Durchschnitt (7,8 bei den Melanomen) bzw. als die Gruppe der ungeimpften Melanompatienten mit 7,3.

Die während der BCG-Impfung getesteten 2 Patienten fielen durch eine mit 4,0 erhöhte Reaktivität (Durchschnitt bei den Melanomen 2,1) und durch völliges Fehlen von zellulären Reaktionen auf.

Die 141 ungeimpften Patienten hatten mit 7,3 eine immer noch deutlich höhere Spät-Reaktivität als die 90 Patienten mit anderen Erkrankungen (SpR 5,0).

3.10. Intrakutantestergebnisse in Korrelation zu auffälligen Blut- und Laborwerten

3.10.1. BKS

Die BKS-Werte aller 256 Patienten z.Z. der Intrakutantestung wurden auf Besonderheiten durchgesehen. Werte unter 10/20 wurden als normal angesehen.

Erhöhte BKS-Werte:

	bis 20/40	bis 40/80	über 40/80
Gruppe I n=115	33 (29%)	19 (16%)	4 (3%)
Gruppe II n=141	46 (33%)	19 (14%)	6 (4%)

3.10.2. Leukozyten und Differentialblutbild

Die Leukozytenzahlen z.Z. der Testung wurden bei allen 256 Patienten auf erniedrigte (unter 4500) und erhöhte (über 9500) durchgesehen.

Erniedrigte und erhöhte Leukozytenwerte:

	unter 4500	über 9500
Gruppe I n=115	8 Pat. (7%)	30 Pat. (26%)
Gruppe II n=141	6 Pat. (4%)	26 Pat. (18%)

Beim Differentialblutbild wurden folgende Normwerte zugrundegelegt:

Jugendliche	0
Basophile	0-1
Eosinophile	1-3
Stabkernige	2-5
Segmentkernige	53-70
Lymphozyten	23-35
Monozyten	2-4

Tab. 22 Übersicht über erhöhte und erniedrigte Werte beim Differentialblutbild

	Gruppe I		Gruppe II	
	erhöht	erniedrigt	erhöht	erniedr.
Jugendl.	1 (1%)	- (-)	3 (2%)	-
Basoph.	2 (2%)	- (-)	6 (4%)	-
Eosinoph.	7 (6%)	15 (13%)	8 (6%)	17 (12%)
Stabk.	3 (3%)	38 (33%)	3 (2%)	47 (33%)
Segmentk.	21 (18%)	4 (3%)	28 (20%)	7 (5%)
Lymphoz.	8 (7%)	18 (16%)	15 (11%)	25 (18%)
Monozyten	11 (10%)	20 (17%)	16 (11%)	28 (20%)

3.10.3. Elektrophorese

Der Beurteilung der Elektrophorese wurden folgende, vom untersuchenden Labor angegebene Normwerte zugrundegelegt:

Ges. EW:	6,6 - 8,7 g%	Praealb.:	1 - 2 %
Albumin:	55 - 70 %	a ₁ -Frakt:	2 - 5 %
a ₂ -Frakt:	5 - 10 %	β-Frakt.:	10 - 15%
γ-Glob.:	12 - 20%		

Tab. 23 Übersicht über erhöhte und erniedrigte Werte der Elektrophorese

	Gruppe I		Gruppe II	
	erhöht	erniedrigt	erhöht	erniedrigt
Alb	1 (1%)	11 (10%)	1 (1%)	9 (6%)
a ₁	4 (4%)	1 (1%)	5 (4%)	-
a ₂	12 (10%)	-	15 (11%)	1 (1%)
β	1 (1%)	10 (9%)	4 (3%)	13 (9%)
γ	11 (10%)	3 (3%)	6 (4%)	7 (5%)
gesEW	-	7 (6%)	-	8 (5%)

Fast alle Werte der beiden Gruppen entsprachen sich. Lediglich die γ-Globulin-Fraktion war bei der Gruppe I etwas häufiger erhöht und seltener vermindert als bei der Kontrollgruppe.

3.10.4. Immunglobuline

Bei den 256 Patienten wurden 44 mal die Immunglobuline untersucht. Der Beurteilung der Immunelektrophorese wurden folgende Normwerte zugrundegelegt:

IgG: 800 - 1800 mg%
 IgA: 90 - 450 mg%
 IgM: ♂ 60 - 250 mg%
 ♀ 70 - 280 mg%

Tab. 24 Erhöhte und erniedrigte Werte der Immunglobuline

	insgesamt n=44			Gruppe I n=16			Gruppe II n=28		
	>	<	oB	>	<	oB	>	<	oB
IgG	8	2	34	3	2	11	5	0	23
IgA	4	0	40	2	0	14	2	0	26
IgM	5	4	35	2	0	14	3	4	21

IgE wurde insgesamt nur 3 mal untersucht; die Patienten waren alle in Gruppe I und die 3 Werte waren, legt man einen Norm Wert bis 100 U/ml zugrunde, alle erhöht. (113, 205, 1048 U/ml)

3.10.5. Weitere Laborwerte

Tab. 25 Übersicht über erhöhte und erniedrigte sonstige Laborwerte

	Gruppe I		Gruppe II	
	erhöht	erniedrigt	erhöht	erniedrigt
BZ	4 (3,4%)	- (-)	8(5,7%)	-
K	- (-)	11(9,5%)	-	10(7,1%)
Ca	1 (0,9%)	1(0,9%)	-	-
Fe	- (-)	2(1,7%)	-	-
Quick	- (-)	2(1,7%)	-	10(7,1%)
PTT	2 (1,7%)	-	6(4,3%)	-
GOT	2 (1,7%)	-	8(5,7%)	-
GPT	5 (4,3%)	-	11(7,8%)	-
AP	6 (5,2%)	-	15(10,6%)	-
yGT	2 (1,7%)	-	-	-
Bili	1 (0,9%)	-	-	-
Chol	3 (2,6%)	-	-	-
Hstoff	3 (2,6%)	1(0,9%)	2(1,4%)	-
Hsre	2 (1,7%)	-	2(1,4%)	-

Gewisse Unterschiede sind feststellbar bei Quick, PTT, GOT, GPT und aPh, und zwar sind die Werte in Gruppe I häufiger erhöht, bzw. der Quick-Wert erniedrigt.

3.11. Patienten, bei denen wiederholt Intrakutantestungen durchgeführt wurden

Unter den insgesamt 256 Patienten sind 24, bei denen mehrmals im Abstand von Monaten oder Jahren (max. 3 Jahre), Recallantigene getestet wurden. Bei 15 Patienten wurden 2 Testungen,

bei 7 Patienten 3 und

bei 2 Patienten 4 Testungen durch-

geführt.

Von diesen insgesamt 59 Testungen entfallen 31 auf 11 Patienten der Gruppe I und 28 auf 13 Patienten der Gruppe II.

Bei der 2. oder 3. Testung reagierten jedoch die Patienten nicht gemäß ihrer Zugehörigkeit zur Gruppe I oder II mit, bzw. ohne Sofort-Reaktionen, sondern es zeigten sich deutliche Veränderungen des Reaktionsmusters. Die 11 Patienten der Gruppe I reagierten 9 mal ohne Sofortreaktion und die 13 Patienten der Gruppe II 11 mal mit Sofortreaktionen. Als Konsequenz hieraus ergab sich, alle 24 Patienten mit mehrfachen Testungen als eine Gruppe auszuwerten.

Die Gruppe bestand aus 19 weiblichen und 5 männlichen Patienten zwischen 14 und 77 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren bei der ersten, und 46,5 Jahren bei der letzten Testung.

23 der 24 Patienten waren an malignem Melanom erkrankt, wobei sich bei der 1. Testung 16 Personen im Stadium I, 5 im Stadium II und 2 im Stadium III befanden, während bei der letzten Testung nur noch 11 Patienten im Stadium I, aber schon 8 im Stadium II und 4 im Stadium III der Erkrankung waren.

Ein Patient litt an einer Livedo-Vaskulitis.

Für diese Gruppe der 24 Patienten ergab sich eine mittlere Spät-Reaktivitätszahl von 11,5 für alle 59 Testungen, was überdurchschnittlich hoch war (mittlere SpR-Zahl für Melanome: 7,8). Ließ man wegen der möglichen BCG-Impfung die Reaktion auf Tuberkulin weg, ergab sich immer noch eine Spät-Reaktivitätszahl von 7,1 gegenüber der mittleren Spät-RZ bei Melanomen-ohne Tuberkulinreaktion - von 5,1.

Diese hohe Spät-Reaktivität der Gruppe der mehrfach getesteten Patienten war jedoch bereits bei der ersten Testung so hoch, d.h., die Reaktivitätszahlen waren nicht ansteigend, wie man sich dies im Sinne einer Vakzination durch die Intra-

kutantestung vorstellen könnte.

Tab 26 Mittlere Sofort- und Spät-Reaktivitäts-
zahlen bei Patienten mit mehrfachen
Testung

	1.Testung n=24	2.Testung n=24	3.Testung n=9	4.Testung n=2
SoR(mit Tuberk.)	0,6	1,4	1,1	0,5
SpR(mit Tuberk.)	11,9	11,5	11,9	5,0
SpR(ohne Tuberk.)	7,4	7,2	6,6	4,0

Der Anteil an Sofort-Reaktionen war im Vergleich zu Spät-Reaktionen ab der zweiten Testung wesentlich höher. Dies sollte auch die Grafik III verdeutlichen.

Durch die mehrfachen Testungen mit gleichen Keimen, ließen sich die Reaktionen, die ein Keim zu verschiedenen Zeiten auslöste, gut verfolgen.

Es traten 25 isolierte Sofortreaktionen auf, 20 davon auf Pilzantigene.

Von den 15 isolierten Sofortreaktionen bei der 2. Testung waren 3 schon vorher Sofort-Reaktionen gewesen, 3 hatten vorher verzögert, und 9 überhaupt nicht reagiert.

3 der 25 isolierten Sofortreaktionen blieben auch bei der nächsten Testung Sofortreaktionen, 12

traten nicht mehr auf. Eine verzögerte Reaktion auf einen Keim, der einmal isoliert und sofort reagiert hatte, trat in keinem Fall auf.

Bei keiner der 59 Testungen war eine isolierte Sofortreaktion Vorläufer einer späteren Reaktion vom verzögerten Typ.

Es traten 22 gekoppelte Sofortreaktionen (nach 20 Min. und 48 Std. nachweisbar) auf, 5 davon auf Pilzantigene, 4 auf Tuberkulin und 13 auf die Bakterienfraktionen $F_1 - F_4$.

Auf 7 dieser 22 gekoppelten Reaktionen folgten besonders starke Spättypreaktionen, auf 15 folgten normale Reaktionen.

In 16 Fällen war das gekoppelt reagierende Antigen auch bei anderen Testungen positiv und zwar als normale verzögerte Reaktion, in 6 Fällen war keine weitere Reaktion auf das betreffende Antigen zu sehen.

Die folgende Übersicht stellt noch einmal die Reaktionsweisen zusammen, die isolierten und gekoppelten Sofortreaktionen vorhergingen oder auf sie folgten:

Tab. 27 Isolierte und gekoppelte Sofort-Reaktionen bei wiederholten Testungen, im Verlauf

von 18 isolierten Sofort-Reaktionen in der 2. oder weiteren Testung waren vorher:

Spät-Reakt.	gek.So-Reakt.	isol.So-Reakt.	keine
4	-	2	12

von 12 isolierten Sofort-Reaktionen in der 1. oder 2. Testung wurden später:

Spät-Reakt.	gek.So-Reakt.	isol.So-Reakt.	keine
-	-	3	9

von 16 gekoppelten Sofort-Reaktionen in der 2. oder weiteren Testung waren vorher:

Spät-Reakt.	gek.So-Reakt.	isol.So-Reakt.	keine
12	-	-	4

von 15 gekoppelten Sofort-Reaktionen in der 1. oder 2. Testung wurden später:

Spät-Reakt.	gek.So-Reakt.	isol.So-Reakt.	keine
11	-	-	4

Es fällt auf, daß wesentlich häufiger gekoppelte Sofortreaktionen vorher Spättyp-Reaktionen waren oder später werden als isolierte Sofortreaktionen.

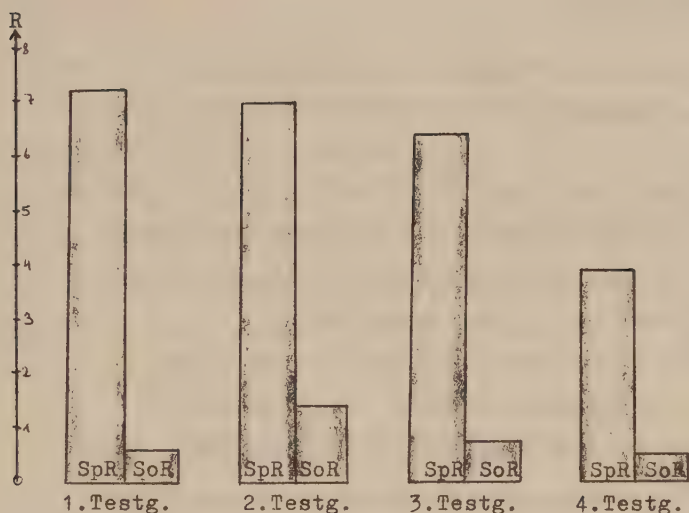


Abb. III Sofort- und Spät-Reaktionen bei wiederholten Testungen

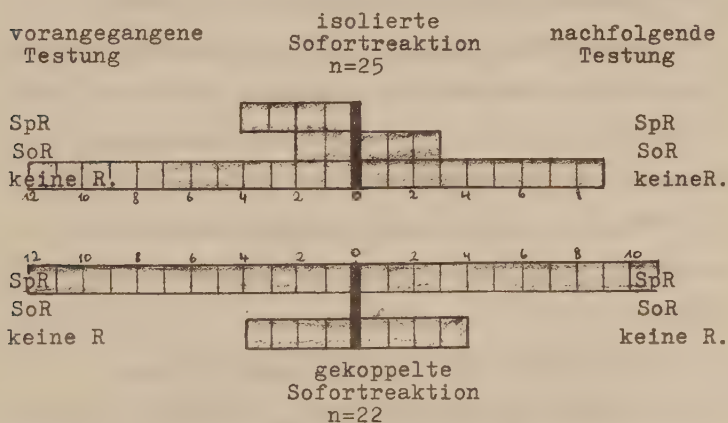


Abb. IV Reaktionsweise isolierter und gekoppelter Sofortreaktionen in vorangegangenen bzw. nachfolgenden Testungen

4. DISKUSSION

4.1. Prüfung des "Immunstatus" durch Intrakutantestung

Die in dieser Arbeit untersuchten 256 Patienten stellen ein Kollektiv von Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen dar, das nicht der Normalbevölkerung entspricht.

Es war jedoch nicht Ziel dieser Arbeit, Vergleiche von Normalpersonen zu Patienten mit bestimmten Erkrankungen durchzuführen. Hier sei auf die umfangreiche Literatur zu diesem Thema verwiesen. (2, 14, 60, 66)

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, ob sich Patienten mit Soforttypreaktionen auf bakterielle oder Pilz- Antigene im Intrakutantest in irgend einem Parameter deutlich von Patienten mit ausschließlich "normalen" Spätreaktionen unterscheiden, ist nicht neu, sie findet sich in anderer Form in vielen, erst kürzlich veröffentlichten oder auch jahrzehntealten Berichten wieder.

In vielen Arbeiten, die sich auf vergleichbare Intrakutantestungen beziehen, werden Sofortreaktionen jedoch nicht beachtet, oder nicht genügend nach Häufigkeit, Art und Intensität dif-

ferenziert.

Da nun aber bei den Intrakutantestungen, die an der Münchener Dermatologischen Universitätsklinik durchgeführt wurden, aufgefallen war, daß ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten auch, oder sogar ausschließlich, Sofortreaktionen auf Recall-Antigene zeigte, sollte der Frage nach dieser "untypischen" Reaktionsweise weiter nachgegangen werden.

4.1.1. Kurze Wertung des Gesamtergebnisses

Aus den 256 Patienten, die sich im Jahre 1977 an der Dermatologischen Klinik der LMU einer Intrakutantestung mit Recall-Antigenen unterzogen, wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe I mit Soforttypreaktionen, ausschließlich oder zusätzlich zu Spättypreaktionen und Gruppe II mit ausschließlich Spättypreaktionen.

Die erste Frage, die sich dabei stellte, war, ob sich die beiden Gruppen in irgend einem, in der Krankengeschichte festgehaltenen Parameter, deutlich voneinander unterschieden. Dabei wurden Alter, Geschlecht, Anamnese, Diagnose, medikamentöse Behandlung, Impfungen, Begleitinfektionen, Blutbild und weitere Laborwerte berücksichtigt.

Eine Meßeinheit für die Bereitschaft, auf Test-

antigene zu reagieren - die Reaktivitätszahl - wurde eingeführt, um für den einzelnen Patienten ein Maß für die Häufigkeit, Dauer und Intensität seiner Reaktionen auf den Hauttest zu bekommen. Dabei wurde berücksichtigt, auf wie viele der sieben Antigene eine Hautreaktion erfolgte, wie stark diese war und wie lange sie dauerte.

Es fiel auf, daß Soforttypreaktionen weitaus häufiger von Pilzantigenen als von Bakterienantigenen hervorgerufen wurden.

Besonderheiten ergaben sich für einzelne Patientengruppen, so für Patienten mit malignem Melanom, mit Atopie in der Anamnese und mit nachgewiesenen Pilzinfektionen.

Patienten mit malignem Melanom im Stadium I der Erkrankung hatten wesentlich seltener Soforttypreaktionen als Patienten im Stadium II und III. Melanompatienten hatten insgesamt eine höhere Spätreaktivität als die übrigen Diagnosegruppen, auch wenn man BCG-Impfung und Tuberkulin-Reaktion ausklammerte. Es fanden sich auch überdurchschnittlich viele extrem hohe und extrem niedere Spätreaktivitätszahlen bei den Melanomen im Stadium III und den malignen Lymphomen.

Bei Gegenüberstellung der Werte für Sofort- und Spättypreaktionen scheint sich der in der Literatur immer wieder angesprochene Antagonismus dieser Reaktionsarten zu bestätigen.

Spättypreaktionen zeigten eine merkliche Abhängigkeit vom Alter des Probanden, Soforttypreaktionen dagegen nicht.

Atopiker hatten häufiger Sofortreaktionen als die übrigen Patienten. Die Sofortreaktionen auf die F_2 -Fraktion mit Staphylokokken lagen bei Atopikern sogar für 1% Fehlerwahrscheinlichkeit signifikant über dem Durchschnitt. Die Spätreaktivität der Atopiker war insgesamt erniedrigt.

Die Gruppe mit Sofortreaktionen hatte signifikant häufiger begleitende Pilzinfektionen als die Gruppe mit ausschließlich Spätreaktionen.

An Patienten, die mehrfach, in Abständen von Monaten oder Jahren getestet worden waren, ließ sich eine Art "Entwicklung" von Reaktionsweisen aufzeigen, beziehungsweise verneinen. So zeigte es sich, daß aus einer isolierten Sofortreaktion nie eine gekoppelte oder eine Spät-Reaktion wurde, sondern daß sie in folgenden Testungen meist genauso verschwunden war, wie sie ohne Vorboten aufgetaucht war. Die gekoppelten Sofort-Reak-

tionen (Reaktionen mit Sofort- und Spättypanteil) dagegen waren in vorangegangenen und späteren Testungen meist "normale" Spätreaktionen.

4.1.2. Problematik

4.1.2.1. Aussagekraft des Intrakutantests

Der Intrakutantest sollte die augenblickliche Immunitätslage des getesteten Patienten widerspiegeln.

Bei einer stattgehabten spezifischen Antikörperbildung gegen das jeweilige Antigen, kommt es normalerweise beim Test zu einer Reaktion in Form eines Erythems und/oder einer Quaddel.

Leider läßt jedoch die Korrelation mancher in-vitro-Verfahren zum Intrakutantest zu wünschen übrig. So wurde ein deutlicher Unterschied zwischen Hauttest und Lymphozyten-Transformations-test mit Trichophytin bei Patienten mit chronischen Mykosen festgestellt.

Obwohl eine Beteiligung des Immunsystems z.B. bei Hauttumoren durch viele Indizien gesichert scheint, läßt sich im Intrakutantest nach Aussage vieler Autoren (22, 26, 27, 50, 98) kein signifikanter Unterschied zu anderen Kollektiven feststellen.

Ebenso ist beim atopischen Ekzem, das mit erhöhter Anfälligkeit für Virus-Infektionen einhergeht und eine niedrige Spättyp-Reaktivität auf Antigene zeigt, ein deutlicher Unterschied zwischen in-vivo und in-vitro Untersuchungen häufig: kutane Anergie gegen Candidin und Streptokinase/Streptodornase trotz normalem Lymphozyten-Transformations-Test(26).

Das im Jahre 1977 an der Münchener Dermatologischen Universitätsklinik verwendete Recall-Antigen-Spektrum mit Tuberkulin, Candidin, Trichophytin und verschiedenen Bakterienfraktionen sollte bei etwa 95% der Patienten mindestens eine Spätreaktion hervorrufen.

Nach SORENSEN (93) reagierten auf ähnliche Antigene ca. 95% der untersuchten Normalpersonen, nach BUCKLEY (14) annähernd 98% mit Spätreaktionen.

Aus Vergleichen von Intrakutantestungen und positiven bronchialen Provokationstesten bei Asthmapatienten weiß man, daß die Empfindlichkeit des Ic-Tests sehr hoch ist: die Übereinstimmung mit der bronchialen Provokation liegt bei ca. 83%.

Ein negativer Ic-Test war nur in etwa 4% korreliert mit einem positiven Provokationstest.

Daraus läßt sich auch für die Intrakutantestung mit Recall-Antigenen auf eine hohe Treffsicherheit schließen.

Leider gibt es kaum Aussagen über den Anteil an Soforttypreaktionen gegen Recallantigene bei großen Normalkollektiven.

4.1.2.2. Fehlerquellen von Seiten der Testsubstanz

Konservierungsmittel, Stoffe aus Kulturmedien verschiedene Beimengungen von Haptencharakter, Geruchs- und Aromastoffe von Pilzen, der pH-Wert der Lösung, Kreuzallergien auslösende Antigenkomponenten oder Partialantigene mit apathogenen Keimen können falsch positive Ergebnisse hervorrufen. (36,37,38)

Die Verwendung von Gruppenextrakten kann durch den Summationseffekt unschwelliger Antigene zu unspezifisch positiver Reaktion führen.(GRO-NEYER, 37)

In der Literatur wird immer wieder betont, wie schwierig es sei, Bakterien-, besonders aber auch Pilzantigene ohne allergologisch differente Beimengungen herzustellen.

So schreibt GRONEMEYER (38):" Die von Pilzsporen getragenen Geruchs- und Aromastoffe weisen z.T. erhebliche Wirkungen auf, bereits in homöopathischen Verdünnungen, die sehr wohl hyperergische Reaktionen vortäuschen können, so-

weit sie nicht selbst unter Umständen Allergencharakter haben. Möglicherweise könnte die oft schlechte Korrelation zwischen Hauttest und RAST eine "falsch positive" Reaktion durch derartige primär reizende Spurenstoffe sein.

Einige kommerzielle Pilzextrakte, berichtet GRAVESEN (33), seien über Jahre dialysiert worden, um unspezifisch störende Komponenten von niedrigem Molekulargewicht, die falsch positive Reaktionen auslösen könnten, zu eliminieren.

Candida albicans soll mehr als 20 Antigenfraktionen haben; davon seien mit Sicherheit auch einige bei apathogenen Sproßpilzen zu finden SEELIGER (90) meint, das Problem liege bei der Testlösung. Es gäbe so viele unterschiedliche Präparationen, von denen manche gar nichts enthielten, andere eine Mischung von Polysacchariden und Protein.

Mit Teil an der Hautreaktion könnte der Eigengehalt der Pilze an biogenen Aminen haben. Er wurde von STÜTTGEN (95) bei den Pilzkulturen *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* und *Microsporon canis* qualitativ und quantitativ bestimmt. Serotonin

war bei Candida in besonders hoher Konzentration nachweisbar, Histamin konnte von ihm nicht nachgewiesen werden.

Jedoch sprechen neueste Untersuchungen von RING (to be published) doch für ein Vorhandensein von Histamin bei Candida albicans.

Die Firma BENCARD, von der die hier verwendeten Antigen-Extrakte hergestellt werden, hält Beimengungen nicht-spezifischer Allergene bei den für diese Arbeit herangezogenen Testsubstanzen nicht für möglich. Trotzdem stellt die Standardisierung von Allergenextrakten immer noch ein nicht befriedigend gelöstes Problem dar.

4.1.1.3. Fehlerquellen von Seiten der Durchführung

Intrakutantestungen an der Münchener Dermatologischen Universitätsklinik werden nach allgemein gebräuchlichen Richtlinien durchgeführt und abgelesen. Applikationsort ist die Innenseite des Unterarms. Fehler in der Technik und bei der Ablesung können aufgrund subjektiver Beurteilungscharakteristika verschiedener Untersucher auftreten, betreffen jedoch alle Gruppen der Patienten gleichmäßig.

Grundsätzlich sind für die Bewertung auch der Applikationsort und die Durchblutungsverhält-

nisse des Hautareals wichtig. Nicht getestet werden sollte auf ekzematöser Haut oder auf gerade abgeheilte Ekzemhaut.

4.1.2.4. Fehlerquellen von Seiten des Patienten (einschließlich Therapie)

Abgesehen von der guten Mitarbeit des Patienten, der sich an die ihm gegebenen Maßregeln nach der Testung hält, sind für die Auswertung auch das Alter des Patienten, Medikamenteneinnahme sowie Begleitinfektionen oder gleichzeitige oder vorangegangene Impfungen zu berücksichtigen.

Bekanntermaßen differente Medikamente sind hierbei z.B. Antihistaminika, Corticosteroide und Immunsuppressiva nebst β -adrenergen Substanzen und Xanthinen (Coffein, Theophyllin) (SCHÖPF, 86).

Von den 13 Patienten, die während der Testung innerlich oder äußerlich mit Steroiden behandelt wurden, befanden sich zwar mehr als zwei Drittel in der Gruppe I (mit Sofortreaktionen), aber es waren in dieser Gruppe auch von vornherein mehr Patienten mit allergischen Erkrankungen vertreten.

Von den 10 Patienten, die z.Z. der Testung

Immunsuppressiva bekamen, waren nur 2 in Gruppe I.

Von den 166 Patienten mit MM wurden nur 2 während der Testung BCG-geimpft, 22 waren bereits geimpft und 103 wurden erst nach der Testung geimpft.

Auffällig ist, daß während der Testung geimpfte Patienten (n=2) mit einer Sofort-Reaktivitätszahl von 4 wesentlich über dem Durchschnitt (SoR von 2,1) lagen, und überhaupt keine Spätreaktionen zeigten und daß demgegenüber

die 22 Patienten, die bereits vor der Testung geimpft worden waren mit 1,2 eine relativ niedrige SoR hatten, während die Spät-Reaktivität mit 11,3 weit über dem Durchschnitt lag (SpR beim MM: 7,6). Da diese hohe Spätreaktivität durch das Ansteigen der Reaktionen auf Tuberkulin erklärbar wäre, wurden diese weggelassen. Auch so ergab sich noch ein Durchschnitt von 6,6 gegenüber dem Gesamtdurchschnitt von 4,8 ohne Tuberkulin (n=256).

Weiterhin fiel auf, daß 7 der 22 bereits vor der Testung mit BCG geimpften Patienten nicht auf Tuberkulin reagierten, also eine Anergie aufwiesen - von diesen 7 Patienten (sämtlich:

Malignes Melanom) waren 5 im Stadium II und III der Erkrankung.

Daß man auch auf die Lokalisation einer Infektion eingehen müsse, betont JONES (53), wenn er schreibt, daß Patienten mit augenscheinlich normaler CMI eine entzündliche Tinea pedum haben - möglicherweise auf Grund nicht-immunologischer Faktoren, die im Fuß-Milieu zu suchen sind.

Darüber hinaus können bei der großen ätiopathogenetischen Bedeutung der Kapillargewebseinheit im Testarreal (37) psychische Faktoren, Infekte, endokrine Störungsmomente oder unspezifische Reizfaktoren eine große, dann nicht-immunologische Rolle spielen, so daß das Testergebnis "unspezifisch" verwischt wird.

4.2. Grundlagenimmunologie

In dieser Arbeit waren zwei Reaktionstypen von Wichtigkeit: die nach 48 und 72 Stunden nachweisbare Reaktion vom Spättyp und die Soforttypreaktion, die nach ca. 20 Minuten auftritt.

4.2.1. Antigen

Als Antigen wirkt im menschlichen Körper ein

Stoff mit einem Molekulargewicht von einigen Tausend Daltons, meist Protein oder Polysaccharid; niedermolekulare Stoffe, Haptene, lösen erst in Verbindung mit hochmolekularen, evtl. wirtseigenen Trägersubstanzen, Reaktionen aus. (KELLER, 58)

Bestimmte Antigene, vor allem Polysaccharide mit sich wiederholender Grundstruktur, lösen überwiegend eine humorale Immunantwort aus; fakultativ intrazelluläre Mikroorganismen, Viren und deren Produkte, stimulieren dagegen vorwiegend die zelluläre Immunantwort.

Die meisten Antigene können sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort stimulieren (58). Es gilt die Faustregel, daß letztere bei chronischen Infekten überwiegt, und sich fast regelmäßig und überwiegend bei verschiedenen durch Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren ausgelösten Krankheitsbildern entwickelt.

4.2.2. Zelluläre Immunantwort

Die spezifische zelluläre Abwehrreaktion beruht auf der Wirkung der T-Lymphozyten, die besonders bei der Abwehr von Viren, Pilzen

und intrazellulären Bakterien Bedeutung haben. Diese T-Lymphozyten, die in lymphatischen Organen und im zirkulierenden Blut vorkommen, besitzen eine Oberflächenstruktur, die fremde Strukturen erkennen kann und veranlassen wahrscheinlich die B-Lymphozyten als sog. T-Helferzellen zur Antikörpersynthese, die sie andererseits als Suppressor-T-Zellen kontrollieren. Die von Lymphozyten gebildeten löslichen Faktoren der zellulären Immunantwort, die die Entzündungsreaktion vermitteln, nennt man Lymphokine.

4.2.3. IgE-vermittelte Sofortreaktion

Am Anfang der Sofortreaktion steht die Bildung von Antikörpern der Immunglobulinklasse E, die normalerweise im Serum nur in äußerst geringer Konzentration vorhanden sind, (nur Atopiker weisen deutlich erhöhte Werte auf). Diese IgE-Moleküle setzen sich auf Mastzellen und Blutbasophilen fest und sensibilisieren so passiv die Zelle. Kommt es auf der Zelloberfläche zur Antigen-Antikörperreaktion und damit zur Konformationsänderung der Zellmembran, tritt eine Freisetzung der Zellgranula mit Histaminausschüttung ein.

Bringt man nun ein Antigen in die Haut, die in der Nähe der Subpapillarkörper viele Mastzellen besitzt, wie es beim Intrakutantest geschieht, löst man eine lokale anaphylaktische Reaktion aus, eine Quaddel mit Erythem.

4.2.4. Möglichkeiten der Auslösung von Sofortreaktionen

Auf verschiedenen Umwegen kann es auch bei anderen Typen immunologischer und nicht-immunologischer Reaktionen zur Degranulierung von Mastzellen kommen, so z.B. durch unspezifische Reizung der Mastzelloberfläche durch Kalziumeinstrom (Ca-Ionophoren), durch aktiviertes Komplement (Anaphylatoxine) oder durch Pharmaka (z. B. Codein).

MAUFF et al. (70) weisen in einer Arbeit nach, daß unterschiedliche Anteile der Staphylokokkenzellwand in vitro potente Komplementaktivatoren sind, besonders die kleinmolekularen Fragmente.

Daß urtikarielle Reaktionen auf Bakterien ohne spezifischen antibakteriellen Antikörper auftreten können, betont SHELDON (92), weist aber gleichzeitig darauf hin, daß es für Bakterien

und deren Produkte nicht üblich sei, klinisch sichtbare anaphylaktische Reaktionen hervorzurufen. Ebenso sei es möglich, daß Typ II und III Reaktionen von Bakterien provoziert werden.

Einige Patienten zeigten zytotoxische Anti-staphylokokken-Antikörper in Hautläsionen, die aus dem Blutstrom in die Epidermis gelangt sein könnten, während Staphylokokken-Antigen, das von der Hautoberfläche in die Epidermis eingewandert sei, sich mit dem Antikörper verbinden und als Immunkomplex schädigend wirken könne. Zur möglichen Bedeutung von Staphylokokken siehe auch 4.3.2..

In letzterer Zeit wurde auch eine weitere IgG-Subklasse nachgewiesen, (IgG_4), die Reagincharakter besitzen soll und somit zu Sofortreaktionen führen könne. (58).

4.2.5. Veränderte Immunitätslage

Neben genetisch bedingten Immundefekten gibt es erworbene Insuffizienz Zustände des Immunsystems, die veränderte Hautreaktionsmuster bewirken können.

Mit einer veränderten zellulären Immunität ist nach heutigen Erkenntnissen z.B. bei Patienten

mit Hauttumoren (malignem Melanom, malignem Lymphom) und entzündlichen Hauterkrankungen (Psoriasis, atopischem Ekzem) zu rechnen (BURG, 18). Daß ein Defekt in der Immunüberwachung bei der Induktion von Hauttumoren beteiligt ist, kann aufgrund der hohen Inzidenz von de-novo-Karzinomen der Haut bei Transplantatempfängern und aus dem erhöhten Risiko von Tumor-Patienten zur Entwicklung zusätzlicher oder multipler Neoplasien geschlossen werden (18).

SEIGLER (91) berichtet von einer Hauttest-Verlaufskontrolle an 114 Patienten mit metastasierendem malignem Melanom: sie zeigten gegenüber einer Kontrollgruppe verstärkte Sofortreaktionen, signifikant schwächere 48-Stunden-Reaktionen, aber keinen Unterschied nach 72 Stunden.

In meinem Patientengut fanden sich 26 Patienten mit metastasierendem MM, 15 davon zeigten Sofortreaktionen. Die Sofortreaktivität dieser Gruppe war nicht deutlich höher als die anderer Gruppen, jedoch fehlten hier ja die gesunden Probanden als Kontrollgruppe. Dennoch hatten signifikant mehr Patienten im Stadium II und III der Erkrankung Sofortreaktionen als im Stadium I der Erkrankung.

Auch BICKHARDT (4) spricht von einer Beeinträchtigung des zellvermittelten Immunsystems bei Melanompatienten.

In vorliegender Arbeit reagierten von 166 Melanompatienten 14 auf gar kein Antigen mit einer Spätreaktion (8,8%), von den übrigen 90 Patienten mit anderen Erkrankungen waren es 8 (8,9%). Im Stadium III der Erkrankung und bei den malignen Lymphomen war bei zwei Drittel der Patienten die Reaktivität deutlich über oder unter dem Durchschnitt, also zu Extremwerten hin verschoben, was auf eine Entgleisung des Immunsystems hinweisen könnte.

Auch bei Patienten mit atopischem Ekzem scheint eine Art "immunvegetativer Dysregulation" zu bestehen (RING, 85). Näheres siehe dazu unter 4.3.2.

Auch Impfungen beeinflussen immunologische Reaktionen in einer Weise, die über die Anregung der spezifischen Antikörperbildung hinausgeht.

Von Pertussis-Impfungen z.B. berichtet SHELTON (32), daß sie eine verstärkte Produktion von IgE-Antikörpern und eine β -adrenerge Blockade (wie sie auch bei atopischer Dermatitis gefunden werde) hervorrufe. (64)

Auch bakterielle Infektionen oder die Injektion

von Bakterienprodukten können bei Tieren und Menschen Veränderungen wie durch eine β -adrenerge Blockade provozieren. Immunisierung mit Tetanustoxoid verursache ebenfalls ein Ansteigen der spezifischen IgE-Antikörper und ein verstärktes Auftreten von Urticaria, ebenso wie BCG-Impfungen oder eine Infektion mit Staphylokokken.

4.3. Auffällige Ergebnisse bei bestimmten Patientengruppen

4.3.1. Patienten mit nachgewiesenen Mykosen

Ebenso wie bei bakteriellen Antigenen findet man bei Pilzantigenen regelmäßig und überwiegend eine zelluläre Überempfindlichkeit (101). Dagegen schreibt RAJKA (80), daß spezies-abhängige Pilzantigene bevorzugt Soforttyp- oder Spättypreaktionen hervorriefen: so hätte z.B. *Trichophyton mentagrophytes* bei seinen Patienten in 79% Spättypreaktionen hervorgerufen, während *Trichophyton rubrum* - bei dem Soforttypreaktionen normalerweise! gesehen würden - nur 12% Spättypreaktionen gezeigt hätte.

RASMUSSEN (81) meint dagegen, daß Soforttypreaktionen auf Trichophyton nicht das Normale seien, sondern vermutet, daß sie mit natürlicher Abwehr von Dermatophyten wenig zu tun hätten und als pathologisch zu betrachten seien.

JONES (54) spricht sogar von lokalem Antagonismus zwischen Typ-I-humoraler Immunität (TIHI) und zell-vermittelter Immunität (CMI) bei den Dermatophyten. Kürzliche Erfahrungen ließen vermuten, daß CMI gegen Pilze mit Resistenz einging, wogegen fehlende CMI oder CMI in Verbindung mit TIHI in irgend einer Weise mit der Anfälligkeit für chronische Dermatomykosen verbunden sei. Soforttypreaktionen könnten nicht spezifisch mit Trichophyton rubrum korreliert sein, sondern bestenfalls mit der chronischen Entzündung per se.

Bei Patienten mit chronischen Trichophyton rubrum Infektionen sah HANIFIN (40) et al. wenig Spättyp- und mehr Soforttypreaktionen mit sowohl Trichophyton rubrum- als auch Trichophyton mentagrophytes-Antigenen.

GREENBERG und KERBS (34) machten dagegen das Auftreten von verschiedenartigen Reaktionen abhängig von der Zubereitung der Testsubstanz: wurde mit Trichophytin und Hyphen getestet, sa-

hen sie mehr Spätreaktionen, wurde mit lebenden Pilzen getestet, mehr Sofortreaktionen.

GÖTZ (30) et al. betonen, daß die immunbiologische Abwehr bei Dermatomykosen in erster Linie von sensibilisierten Immunzellen, sprich T-Lymphozyten getragen werde, wobei die fehlende Erhöhung der IgA-, IgG- und IgM-Werte diese Auffassung erhärte. Die von ihm gefundene Erhöhung der IgE-Werte lasse die Annahme zu, daß dieser humorale Antikörper bei der Abwehr eine Rolle spiele.

Auch in vorliegender Arbeit war aus den 44 Untersuchungen von IgG, IgA und IgM nichts Auffälliges zu ersehen; die Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. IgE wurde nur drei Mal untersucht. Die drei Patienten gehörten zur Gruppe I. Bei zwei Patienten war die IgE mit 204 und 1048 U/ml erhöht, einem Atopiker und einem Patienten mit chron. rezidivierender Urticaria.

Ein ungeklärter Faktor scheint eine Rolle in der Abwehr von Dermatophyten zu spielen, folgern CARLISLE et al. (19). Menschliches Serum scheint fungostatisch, aber nicht fungizid zu sein - wenn die zellvermittelte Immunität nicht in Ordnung ist, kommt es zur Infektion.

Bei den von mir untersuchten 256 Patienten zeigten 46% eine positive Reaktion auf Candidin und 47% auf Trichophytin. Von den 120 Patienten, die auf Trichophytin reagierten, hatten jedoch nur 55% eine Spättypreaktion, 19% reagierten früh und spät und 26% zeigten eine isolierte Sofortreaktion. Bei den 119 Patienten, die auf Candidin positiv reagierten, waren es sogar nur 33% mit Spätreaktionen, 15% reagierten früh und spät und 52%, also mehr als die Hälfte zeigten nur eine isolierte Frühreaktion.

Von den 68 Patienten, die aus allen 256 Untersuchten nur eine isolierte Sofortreaktion aufgewiesen hatten, zeigten 58 (85%) diese auf Pilzantigene - 19 auf Trichophytin und 39 auf Candidin.

Die hohe Inzidenz von Sofortreaktionen bei den Pilzen läßt es notwendig erscheinen, diese gesondert zu behandeln und nicht mit den Sofortreaktionen auf andere Antigene in einen Topf zu werfen.

Bei 50 der untersuchten Patienten konnte ein positiver Keimnachweis für Pilze erbracht werden und zwar bei 22 Patienten für Trichophyten und bei 28 Patienten für Candida. Der Anteil an nachweislichen Pilzinfektionen war bei der Soforttyp-Gruppe (I) mehr als doppelt so hoch wie bei der

Spättypgruppe (II).

Trotz nachgewiesener Candida-Infektion reagierten 43% der Patienten im Hauttest nicht auf Candidin und 50% ausschließlich in einer Sofortreaktion.

Das deckt sich z.T. mit der Aussage von HELLE (45), der berichtet, daß 40% der Stuhlproben aus seiner proktologischen Ambulanz eine Candidabesiedelung aufwiesen, die intrakutane Überprüfung der Patienten aber bei weitem nicht in allen Fällen positive Sofortreaktionen gezeigt hätten.

Dagegen sagen BÖHME et al. (9), daß die bloße Besiedelung mit Candida-Sproßpilzen zu einer Immunantwort führe, bei klinisch manifester Candidiose sähe man sogar deutliche immunologische Reaktionen.

Da bei mir bei nachgewiesener Candida-Besiedelung 43% der Patienten nicht und 50% der Patienten sofort und nur 7% der Patienten spät reagiert haben, erhebt sich die Frage nach der "Normalität" der Spättypreaktionen auf Candidainfektionen.

Differenziert man bei den gesicherten Pilzinfektionen nach dem Infektionsort bzw. der -intensität, so findet man ein Überwiegen von gekoppelten und späten Reaktionen beim Infektionsort "Fuß" oder "Hand", jedoch ein Überwiegen von fehlenden oder frühen Reaktionen bei Infektionen an mehreren

Stellen, enteralen oder solchen unter Nägeln.

4.3.2. Patienten mit Atopie in der Anamnese

Immer wieder wird auf die Verbindung von Atopie und Immunologischen Besonderheiten hingewiesen.

So spricht JONES (55) sogar von atopischer Dermatitis als einem phänotypischen Marker für einen Defekt im menschlichen zellulären Immunsystem.

Bei den 21 Patienten mit atopischer Anamnese, die hier untersucht wurden, zeigten die Ergebnisse in eine ähnliche Richtung. Die Reaktivität vom Spättyp war erniedrigt und die vom Soforttyp deutlich erhöht.

UEHARA (96) berichtet von Patienten mit atopischer Dermatitis, die mit Hilfe von Intrakutantests auf ihre zell-vermittelte Tuberkulin-Reaktivität untersucht wurden. Bei aktiver Dermatitis war die Reaktion vermindert, während der Remission zeigte sich ein signifikantes Ansteigen der Reaktivität.

Nur zwei der von mir untersuchten 21 Atopiker hatten eine positive Tuberkulinreaktion, obwohl in den wenigsten Fällen eine aktive Dermatitis zu sehen war. Die Korrelation aktive Der-

matitis/fehlende Tuberkulinreaktion hat sich hier nicht bestätigt.

RING (85) spricht beim Atopiker von einer Art "immunvegetativer Dysregulation", bei der veränderte "releasability", cholinerge Überempfindlichkeit und eine Schwäche im Kontrollsystem wahrscheinlich ebenso eine Rolle spielen, wie die IgE-vermittelte Histaminfreisetzung.

MICHEL (72) meint, daß Sofort-Reaktionen beim Atopiker eine engere Beziehung zu abgelaufenen als zu gegenwärtigen Infektionen hätten.

Atopiker, schreibt JONES (52), sind für chronische Dermatomykosen praedisponiert, wegen dem ihnen eigenen Antagonismus von TIHI und CMI (von Sofortreaktion und zellvermittelter Reaktion) und der schnellen Ausbildung einer CMI-Toleranz.

WILSON (104) spricht in diesem Zusammenhang sogar von einem wichtigen Defekt im Immunsystem.

Die 21 in dieser Arbeit untersuchten Atopiker hatten überdurchschnittlich viele Früh- und wenige Spätreaktionen. Von allen 256 Patienten reagierten z.B. nur 5 (2%) mit einer Sofortreaktion auf die F₂-Fraktion mit Staphylokok-

ken. Drei von diesen 5 Patienten gehörten zu den 21 Patienten mit Atopie in der Eigen- oder Familienanamnese (14%).

4.3.3. Patienten mit malignem Melanom

Bei 166 Patienten mit malignem Melanom zeigte sich eine mit 7,8 im Durchschnitt erhöhte Reaktivität gegenüber den 90 Patienten mit anderen Erkrankungen, die eine durchschnittliche Spät-Reaktivitätszahl von 5,0 hatten. Da Patienten mit malignem Melanom meist einer BCG-Impfung unterzogen werden, mußte jedoch erst geklärt werden, ob die erhöhte Reaktivität dieser Gruppe auf die zusätzliche positive Reaktion auf Tuberkulin zurückzuführen war. Es stellte sich heraus, daß 23 Patienten bereits vor der Testung BCG-geimpft waren, 2 Patienten während der Testung geimpft wurden und die übrigen 141 vor der Testung nicht geimpft waren.

Die bereits geimpften Patienten zeigten mit 11,4 eine deutlich höhere Spätreaktivität, nicht nur gegen Tuberkulin, was für eine unsezifische Steigerung der Immunantwort durch die Impfung spricht.

Die während der Impfung Getesteten fielen durch

ein völliges Fehlen von zellulären Reaktionen auf, während sie eine hohe Sofortreaktivität aufwiesen und die 141 restlichen Patienten, die noch nicht mit BCG in Berührung gekommen waren, hatten immerhin noch eine SpR-Zahl von durchschnittlich 7,3.

7 der 23 BCG-geimpften Patienten zeigten keine Reaktion - also Anergie - auf Tuberkulin; 5 dieser 7 Patienten waren im Stadium II und III der Erkrankung.

Da außerdem auffiel, daß von 26 Patienten, die sich z.Z. des Tests im Stadium III der Erkrankung befanden fast zwei Drittel deutlich erhöhte bzw. erniedrigte Spät-Reaktivitäts-Werte aufwiesen, (was sich insgesamt zu einem ganz normalen Wert addierte) liegt doch die Vermutung nahe, daß es beim malignen Melanom, zumindest im Endstadium, zu einer Störung des Immunsystems kommen könnte.

4.3.4. Patienten, die mehrfach getestet wurden

Bei 24 Patienten wurden mehrfach im Abstand von Monaten oder Jahren Intrakutantestungen durchgeführt und zwar bis zu vier Mal pro Patient in maximal drei Jahren.

Es ergab sich kein Ansteigen der Reaktivitätszahlen, weder mit noch ohne Tuberkulin mit steigender Ordnungszahl der Testung, was nicht dafür spricht, daß wiederholte in-vivo Tests die Hautreaktivität im Sinne einer Vakzination beeinflussen. (18)

Es traten 25 isolierte Sofortreaktionen auf, 20 davon auf Pilzantigene. Verfolgte man diese Sofortreaktionen in der vorangegangenen und/oder nachfolgenden Testung, ergab sich, daß das betreffende Antigen früher meist keine Reaktion hervorgerufen hatte, und in der nächsten Testung meist nicht mehr auftrat. In keinem einzigen Fall (n=59) kam es zu einer verzögerten Reaktion auf einen Keim, der einmal isoliert sofort reagiert hatte.

Diese Beobachtung stimmt mit der Aussage vieler Autoren überein. MARCUSSEN (71) sah schon 1973, daß von 15 Patienten mit Spättypreaktionen 7 bei beginnender Soforttypreaktion nicht mehr spät reagierten.

JONES (54) erklärt, daß seine, mit Trichophyten infizierten Patienten Sofortreaktionen erst nach Spätreaktionen entwickelten und GRONEMEYER (39) sagt dazu: "wenn man sich die Entwicklung einer Sensibilisierung vor Augen hält, tritt als erstes

die Spätreaktion auf. Erst nach einer gewissen Zeit weiterer Sensibilisierung kommt die Sofortreaktion hinzu. Das ist an vielen Modellen sicher gestellt".

Außer den isolierten Sofortreaktionen traten 22 gekoppelte Reaktionen - also Reaktionen, die nach 20 Minuten und nach 48 Stunden nachweisbar waren - auf, überwiegend auf Tuberkulin und Bakterienfraktionen, nur fünf Mal auf Pilzantigene. Die meisten dieser gekoppelten Sofortreaktionen waren vorher normale Spätreaktionen gewesen oder hatten -seltener - gar nicht reagiert; in der nachfolgenden Testung waren sie überwiegend Spätreaktionen oder traten nicht mehr auf. In keinem einzigen Fall (n=59) wurde aus einer gekoppelten Sofortreaktion eine isolierte oder umgekehrt. Dies ließe den Schluß zu, daß isolierte und gekoppelte Sofortreaktionen ihrer Natur nach etwas völlig Verschiedenes wären.

Da auf 7 der 22 gekoppelten Reaktionen eine besonders starke Spätreaktion folgte, könnte man die der starken Reaktion vorausgehende Sofortreaktion vielleicht als den "Schatten, den große Ereignisse im voraus werfen" interpretieren, während isolierte Sofortreaktionen mit Spättypreaktionen nichts zu tun zu haben scheinen, sondern

sich eher ausschließen.

JONES et al. (55) bestätigen in diesem Zusammenhang: "es scheint im Allgemeinen eine umgekehrte Beziehung zwischen Sofort- und Spätreaktion zu geben."

4.4. Ausblick

Es scheint also, will man dem Phänomen der Sofortreaktionen bei Intrakutantestungen mit Recallantigenen vom Spättyp näher kommen, wichtig zu sein, jede dieser Sofortreaktionen zu verbuchen, da es sich dabei durchaus um einen Indikator für eine Besonderheit im Immunverhalten handeln könnte. Darüber hinaus müßte in Zukunft differenziert werden, ob es sich um isolierte oder gekoppelte Sofortreaktionen handelt, da diese zwei Arten von Sofortreaktionen wenig miteinander zu tun zu haben scheinen. Dies wird unter anderem belegt durch die Tatsache, daß es unterschiedliche Keime sind, die bevorzugt die eine oder die andere Reaktionsart hervorrufen. So wurden z. B. fast 70% der isolierten Sofortreaktionen von Pilzen, von Bakterien jedoch überwiegend gekoppelte Reaktionen ausgelöst. Auch zeigte sich nur bei der isolierten Sofortreaktion eine an sich verblüffende Unabhängigkeit

von der Konzentration des Antigens. Tuberkulin 1:100 000 rief z. B. öfter eine Reaktion hervor als Tuberkulin 1:1000.

Auch die vergleichenden Untersuchungen bei Patienten, die mehrfach mit den gleichen Recall-Antigenen getestet worden waren, macht die Verschiedenheit der Sofortreaktionen, die isoliert, von denen, die gekoppelt auftreten, deutlich. Während gekoppelte Sofortreaktionen einen deutlichen Bezug zu normalen Spätreaktionen hatten, schienen sich isolierte Sofortreaktionen und Spätreaktionen eher auszuschließen.

Diesem, meines Erachtens wichtiger Unterschied, wurde in bisherigen Untersuchungen kaum Rechnung getragen.

Ganz allgemein sollte der "irregulären" Sofortreaktion mehr Beachtung geschenkt werden, um die mögliche klinische Relevanz, die sich in einigen Ergebnissen dieser Arbeit andeutet (s. Atopie, Mykosen etc.) nicht außer Acht zu lassen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Krankengeschichten von 256 Patienten, die einem Intrakutantest mit Recall-Antigenen unterzogen worden waren, wurden nach auffälligen klinischen und laborchemischen Parametern, besonders im Hinblick auf Sofortreaktionen, untersucht.

Ergebnisse:

1. Gruppen

Es ließen sich zwei Hauptgruppen unterteilen, eine Gruppe von 141 Patienten (Gruppe II), die ausschließlich Spätreaktionen aufwies, und eine Gruppe von 115 Patienten (Gruppe I), die neben Spätreaktionen auch Sofortreaktionen zeigte.

Um für den einzelnen Patienten ein Maß für die Häufigkeit, Dauer und Intensität seiner Reaktionen auf den Hauttest zu bekommen, wurde eine Maßeinheit - die Reaktivitätszahl - eingeführt. Dabei wurde berücksichtigt, auf wie viele der möglichen Testantigene eine Reaktion erfolgte, wie stark und wie lange diese war.

Für die Gruppe I ergab sich dabei eine durchschnittliche Sofort-Reaktivitätszahl (SoR) von 2,1 und eine durchschnittliche Spätreaktivitätszahl (SpR) von 6,6.

Die SpR der Gruppe II lag bei 7,3.

2. Alter und Geschlecht

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ergab für die beiden Gruppen keine Auffälligkeiten; bei Betrachtung der Reaktivität in den einzelnen Altersgruppen zeigte sich jedoch eine deutlich altersabhängige Spät-Reaktivität mit einem Gipfel um das 5. Jahrzehnt und danach abnehmend, und eine durch alle Altersgruppen ziemlich gleichbleibende Sofort-Reaktivität.

3. Reaktionen auf Pilzantigene

Insgesamt wurden Soforttypreaktionen weitaus häufiger von Pilzantigenen als von Bakterienantigenen hervorgerufen. Auf Candidin zeigte sich z. B. doppelt so oft eine Reaktion vom Soforttyp als vom Spättyp.

Der Anteil an nachweislichen Pilzinfektionen war in der Gruppe I mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe II. Differentiierte man die Reaktionen weiter nach dem Sitz der Infektion, ergab sich, daß bei reiner Fuß- oder Handmykose die späten oder gekoppelten Reaktionen, bei Mykosen mehr generalisierter Art, enteralen und solchen unter Nägeln, Sofortreaktionen überwogen.

4. Patienten mit atopischen Erkrankungen

Patienten mit einer atopischen Erkrankung (Typ I

nach Coombs und Gell) fanden sich zu mehr als zwei Dritteln in der Gruppe I, also in der Gruppe mit Soforttypreaktionen.

Die Sofort-Reaktivität dieser Patienten auf die F₂-Fraktion der Bakterienantigene mit Staphylokokken lag achtfach über dem Durchschnitt.

5. Patienten mit malignem Melanom

166 der 256 untersuchten Patienten litten an einem malignen Melanom. 43% davon befanden sich in Gruppe I und 57% in Gruppe II.

Differenzierte man diese Patienten weiter nach dem Stadium ihrer Erkrankung, stellte sich folgendes heraus: Patienten im Stadium I der Erkrankung fanden sich zu mehr als zwei Dritteln in Gruppe II, hatten also häufig "reguläre" Spätreaktionen, während sich Patienten im Stadium II und III der Erkrankung überwiegend in Gruppe I, der Gruppe mit Sofortreaktionen, befanden.

Die Gruppe der Patienten mit MM im Stadium III zeigte zu fast zwei Dritteln extrem hohe oder extrem niedrige Spät-Reaktivitätszahlen.

6. Patienten, die mehrfach getestet wurden

Bei 24 Patienten aus beiden Gruppen, bei denen im Abstand von Monaten oder Jahren mehrmals eine Intrakutantestung mit den gleichen Keimen durchgeführt worden war, zeigte sich, daß isolierte Sofortreaktionen in späteren Testungen wieder als isolierte Sofortreaktionen oder gar nicht auftraten, nie jedoch als verzögerte Reaktionen. Auf gekoppelte Sofortreaktionen (Reaktionen, die nach 20 Minuten und 48 Stunden nachweisbar waren) folgten meist Spätreaktionen.

7. Klinische Relevanz der Sofortreaktionen

Es scheint durchaus möglich, daß Sofortreaktionen auf Antigene vom Spättyp in Zukunft auch klinische Relevanz erlangen könnten.

Wie einige oben angeführte Ergebnisse andeuten, sind "irreguläre" Sofortreaktionen wohl doch ein "marker" für eine besondere Immunitätslage mit möglicherweise gestörten Regulationsmechanismen (Atopiker, generalisierte Mykosen, MM Stadium II und III).

Auf jeden Fall scheint es lohnend, Sofortreaktionen in Zukunft mehr Aufmerksamkeit zu schenken, als dies bisher geschehen ist.

VERZEICHNIS DER TABELLEN

- Tab. 1 Zusammensetzung der verwendeten
 Testantigene
- Tab. 2 Beispiel zur Errechnung der Reaktivitätszahl
- Tab. 3 Altersverteilung der Gruppen I und II
 nach Dekaden
- Tab. 4 Reaktionsweise der getesteten Patienten auf die einzelnen Antigene in %
- Tab. 5 Art der positiven Reaktionen auf die
 einzelnen Antigene
- Tab. 6 Übersicht über die Sofortreaktionen
- Tab. 7 Verteilung der Hauttest-Reaktionstypen
 bei verschiedenen Erkrankungen
- Tab. 8 Übersicht über die Sofort-Reaktivitätszahlen der Gruppe I nach Diagnosen
- Tab. 9 Patienten mit hohen SoR-Zahlen
- Tab. 10 Übersicht über Spät-Reaktivitätszahlen der Gruppen I und II nach Diagnosen
- Tab. 11 Übersicht über Mittelwert etc. der So-Reaktivitäts-Zahlen der Gruppe I nach Diagnosen
- Tab. 12 Übersicht über Mittelwert etc. der Spät-RZ der Gruppen I und II (mit Tuberkulin)
- Tab. 13 Übersicht über Mittelwert etc. der Spät-RZ der Gruppen I und II (ohne Tuberk.)
- Tab. 14 Übersicht über Patienten mit Spät-RZ = 2
 und = 11 der Gruppen I und II nach Diagn.

- Tab. 15 Gegenüberstellung der durchschnittlichen Sofort- und Spät-RZ beider Gruppen nach Diagnosen
- Tab. 16 Übersicht über SoR- und SpR-Zahlen nach Altersdekaden
- Tab. 17 Gegenüberstellung der SoR- und SpR-Werte von Patienten mit atopischer Anamnese zu denen der übrigen Patienten
- Tab. 18 Zugehörige Ic-Test-Reaktionen bei gesicherten Pilz-Infektionen
- Tab. 19 Intrakutantest-Reaktionen bei Mykosen nach dem Sitz der Infektion
- Tab. 20 SoR- und SpR-Zahlen während differenter medikamentöser Behandlung
- Tab. 21 SoR- und SpR-Zahlen in zeitlicher Relation zur BCG-Impfung
- Tab. 22 Übersicht über erhöhte und erniedrigte Werte beim Differentialblutbild
- Tab. 23 Übersicht über erhöhte und erniedrigte Werte bei der Elektrophorese
- Tab. 24 Erhöhte und erniedrigte Werte der Immunglobuline
- Tab. 25 Übersicht über erhöhte und erniedrigte sonstige Laborwerte
- Tab. 26 Mittlere SoR- und SpR-Zahlen bei Patienten mit mehrfachen Testungen
- Tab. 27 Isolierte und gekoppelte So-Reaktionen bei wiederholten Testungen, im Verlauf

A B K Ü R Z U N G E N

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
EA	Eigenanamnese
FA	Familienanamnese
F ₁ -F ₄	Bakterienfraktionen (s.Tab.1)
RZ	Reaktivitätszahl
SoR	Sofort-Reaktivität
SpR	Spät-Reaktivität
MM	Malignes Melanom
TIHI	Typ-I-humorale Immunität
CMI	zell-vermittelte Immunität

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) AKIYAMA K, Y YUI, T SHIDA, T MIYAMOTO:
Relationship between the results of skin,
conjunctival and bronchial tests and RAST
with candida albicans in patients with
asthma.
Clin. Allergy 11 (1981) 343-351
- (2) ALY R, H J MAIBACH, H R SHINEFIELD:
Microbial flora of the atopic dermatitis.
Arch.Derm. 113 (1977) 780-782
- (3) BALNER H:
Immunosuppression and neoplasia.
Rev. europ. Etud. clin. biol. 15 (1970)599
- (4) BICKHARDT R, J KUNZE:
Beiträge zur immunologischen Reaktions-
bereitschaft beim malignen Melanom.
Z. Hautkr. 48 (1974) 315-333
- (5) BLACKLEY C H:
Experimental researches on causes and
nature of catarrhus aestivus.
London 1873, Faksimiledruck Dawson,
London 1959

- (6) BLEUMINK E, J P NATER, H SCHRAFFORDT,
T A THE:
A standard method for DNCB sensitisation
testing in patients with neoplasms.
Cancer 33 (1974) 911-915
- (7) BLOCH B R, LABOUCHERE A, F R SCHAAF:
Versuche einer chemischen Charakterisie-
rung und Reindarstellung des Trichophytins.
Arch. Derm. Syph. 149 (1925) 413-417
- (8) BODE U, J RING, U NEUBERT:
Intrakutantestungen und bakteriologische
Untersuchungen bei Patienten mit atopi-
schem Ekzem.
Allergologie, im Druck
- (9) BÖHME H, H ZIEGLER:
Vorkommen zirkulierender Anti-Candida-
Antikörper bei Candida-Besiedelung des
Intestinaltrakts.
Derm. Monatsschr. 164 (1978) 652-655
- (10) BODURTHA A J, J BERKELHAMMER, Y H KIM,
J F LAUCIUS, M J MASTRANGELO:
A clinical, histologic and immunologic
study of a case of metastatic malignant
melanoma undergoing spontaneous remission.
Cancer 37 (1976) 735-742

- (11) BRAUN-FALCO O:
Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht.
Chirurg 45 (1974) 345-356
- (12) BRENT L, A J S DAVIES:
Die Regulation des lymphatischen Systems.
Springer Verlag Berlin 1975
- (13) BROSTOFF J, I M ROITT:
Cell-mediated (delayed) hypersensitivity in patients with summer hay fever.
Lancet 2 (1969) 1269
- (14) BUCKLEY R H:
The functions and measurement of lymphocytes.
J. Invest. Dermatol. 67 (1971) 381-390
- (15) BUCKLEY R H, B B WRAY, E Z BELMAKER:
Extreme hyperimmunoglobulinemia E.
Pediatrics 49 (1972) 70-74
- (16) BULKLEY G B, M H COHEN, P M BANKS,
D H CHAR, A S KETCHAM:
Long-term spontaneous regression of malignant melanoma with visceral metastases.
Report of a case with immunologic profile.
Cancer 36 (1975) 485-494

(17) BURG G, O BRAUN-FALCO:

1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB) - Salbe
zur Sensibilisierung, Testung und Behand-
lung von Patienten mit malignem Melanom.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 210-211

(18) BURG G, T REHLE:

Immunological work up.
In: New Trends in Allergy; J. Ring, G. Burg
eds; pp. 115-128; Springer, Berlin, 1981

(19) CATALONA W J, T P TAYLOR, A S RABSON,
P B CHRETIEN:

A method for dinitrobenzene contact sensi-
tization - a clinopathological study.
New Engl. J. Med. 286 (1972) 399-402

(20) CARLISLE D H, J C INOUE, R D KING,
H E JONES:

Significance of serum fungal inhibitory
factors in dermatophytosis.
J. Invest. Derm. 63 (1974) 239-241

(21) COHNEN G, W AUGENER, A REUTER,
G BRITTINGER:

Peripheral blood T- and B-lymphocytes in
men in different age groups.
Z. Immun. Forsch. 149 (1975) 463-468

- (22) CROTHER D, G H FAIRLEY, R L SEWELL:
Lymphoid cellular responses in the blood
after immunization in man.
J. exp. Med. 129 (1969) 849-869
- (23) CURRIE G A, F LEJEUNE, G H FAIRLEY:
Immunization with irradiated tumor cells
and specific lymphocyte cytotoxicity in
malignant melanoma.
Brit. med. J. 2 (1971) 305-310
- (24) DVORAK H F:
Cutaneous basophil hypersensitivity.
J. Allergy Clin. Immunol. 48(1976) 229-240
- (25) EILBER F R, D L MORTON:
Impaired immunologic reactivity and
recurrence following cancer surgery.
Cancer 25 (1970) 362-367
- (26) ELLIOT S T, J M HANIFIN:
Delayed cutaneous hypersensitivity and
lymphocyte transformation.
Arch. Derm. 115 (1979) 36-39
- (27) FASS L, R B HERBERMAN, J L ZIEGLER,
J W KIRYABWIRE:
Cutaneous hypersensitivity reactions to au-
tologous extracts of malignant melanoma cells.
Lancet 1 (1970) 116-118

(28) FISCHER R:

Allgemeine Immunologie und Immunpathologie.

In: M. Eder und P. Gedigk: Lehrbuch der allg.
Pathologie und der Path. Anatomie. S.179-206;
Springer Berlin 1977

(29) GEMÄHLICH M, F SCHLEIFFARTH, W FRENGER:

Histopathologische Untersuchungen der
Serotonin- und Histaminquaddel in der
Kaninchenhaut.

All. Asthma 3 (1957) 203-213

(30) GÖTZ H, B DEICHMANN, E M ZABEL:

Die Frage der Bildung von Immunglobuli-
nen A, G, M und E bei Dermatomykosen.

Mykosen 21 (1978) 266-269

(31) GOLOMB F M, A C SOLOWEY, A POSTEL,

S L GUMPORT, J C WRIGHT:

Induced remission of malignant melanoma
with actinomycin D.

Cancer 20 (1967) 656-662

(32) GRAPPEL S F, C T BISHOP, F BLANK:

Immunology of dermatophytes and dermatophy-
tosis.

Bacteriol. Rev. 38 (1974)222-250

- (33) GRAVESEN S:

Fungi as a cause of allergic disease.

Allergy 34 (1979) 135-154

- (34) GREENBERG J H, S KERBS:

Cutaneous basophilic hypersensitivity response to fungal antigens in guinea pigs.

J. Invest. Dermatol. 74 (1980) 26-28

- (35) GRONEMEYER W:

Die Bedeutung und Methodik der Allergentestung.

Med. Wschr. 42 (1954) 1405-1409

- (36) GRONEMEYER W:

Über Schimmelpilzallergie.

Therapiewoche 27 (1977) 4339-4350

- (37) GRONEMEYER W:

Diagnostische Methoden bei allergischen Krankheiten.

Arch. klin. exp. Derm. 218 (1962) 386-394

- (38) GRONEMEYER W:

Kritische Stellungnahme zu den diagnostischen Methoden bei allergischen Krankheiten.

Arch. klin. exp. Derm. 213 (1961) 381-389

(39) GRONEMEYER W:

Diskussionsbeitrag zum Vortrag von Seeliger

(40) HANIFIN J M, L F RAY, W C LOBITZ:

Immunologic Reactivity in Dermatophytosis.

Br. J. Derm. (to be published)

(41) HANSEN K, M WERNER:

Lehrbuch der klinischen Allergie.

Thieme Verlag Stuttgart, 1967

(42) HASHEM N:

Infantile eczema. Evidence of autoimmunity
to human skin.

The Lancet 1 (1963) 269-270

(43) HEGYI E:

Die Spezifität der Mykine und ihre Bedeutung
für die Diagnostik der Dermatomykosen.

Allergie Asthma 13 (1967) 164-174

(44) HEINE K M:

Funktion und Funktionsprüfung des lymphatischen
Systems.

Akademie Verlag, Berlin 1973

(45) HELLE S:

Diskussionsbeitrag zur Diskussion von
Seeliger.

- (46) HELM F:
Einführung in die Tumorimmunotherapie.
In: Fortschritte der prakt. Derm. und
Ven., Bd.8, S.55-61 Springer Berlin 1976
- (47) HOLMES E C, F R EILBER, D L MORTON:
Immunotherapy of malignancy in humans.
J. Amer. med. Assoc. 232 (1975) 1052-1055
- (48) HURTREL B, P H LAGRANGE:
Reactions d'hypersensibilité de type re-
tarde' induites par candida albicans chez
la souris.
Ann. Immunol. 129 (1978) 653-668
- (49) JILLSON O F, M HUPPERT:
The immediate wheal and 24-48 hour tubercu-
lintype edematous reactions to trichophytin.
J. Invest. Dermatol. 12 (1949) 179-185
- (50) JOHNSON M W, H I MAIBACH, S E SALMON:
Skin reactivity in patients with cancer:
impaired delayed hypersensitivity or faulty
inflammatory response?
N. Engl. J. Med. 284 (1971) 1255-1257
- (51) JONES H E, J H REINHARDT, M G RINALDI:
Aquired immunity to dermatophytoses.
Arch. Derm 109 (1974) 840-848

- (52) JONES H E, J H REINHARDT, M G RINALDI:
A clinical, mycological and immunological
survey for dermatophytosis.
Arch. Derm. 108 (1973) 61-65
- (53) JONES H E, J H REINHARDT, M G RINALDI:
Model dermatophytosis in naturally in-
fected subjects.
Arch. Derm. 110 (1974) 369-374
- (54) JONES H E, J H REINHARDT, M G RINALDI:
Immunologic susceptibility to chronic
dermatophytosis.
Arch. Derm. 110 (1974) 213-220
- (55) JONES H E, C W LEWIS, S L Mc MARTIN:
Allergic contact sensitivity in atopic
dermatitis.
Arch Derm 107 (1973) 217-222
- (56) KAMBARA T, K UEDA, S MAEDA:
The chemical mediation of delayed
hypersensitivity skin reactions.
Amer. J. Path. 87 (1977) 359-370
- (57) KEINING E, O BRAUN-FALCO:
Lehrbuch der Dermatologie und Venerologie.
Lehmann München (1969) 2. Aufl.

- (58) KELLER R:
Immunologie und Immunpathologie.
Thieme Stuttgart (1977)
- (59) KIRKPATRICK C H, R R RICH, J E BENNETT:
Chronic mucocutaneous candidiasis: model-
building in cellular immunity.
Ann. Intern Med. 74 (1971) 955-978
- (60) KNIKER W T, C T ANDERSON, M ROUMIANTZEFF:
Measurement of delayed cutaneous hyper-
sensitivity (DCH) in healthy adults by
the multi-test (MT) system.
Allerg. Immuno. Path. 8 (1980) 267-268
- (61) KÖNIG W, K THEOBALD, G MÖLLER, P PFEIFFER,
A BOHN:
Der IgE-Rezeptor.
In: J. Ring, G. Burg: New Trends in Allergy.
pp 21-39; Springer Berlin 1981
- (62) KÖNIG W, P PFEIFFER, U PISON:
IgE-vermittelte Entzündungsreaktion.
Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 1266-1271
- (63) KOPF A W, R S BART, R RODRIGUES-SAINS:
Malignant melanoma: A review.
J. Derm. surg. Oncol. 3 (1977) 65

- (64) LEHRER S B, J H VAUGHAN, E M TAN:
Immunologic and biochemical properties
of the histamin-sensitizing factor from
Bordetellia pertussis.
J. Immunol. 114 (1975) 34-40
- (65) LEPPER A W D:
Immunological aspects of dermatomycoses
in animals and man.
Rev. Med. Vet. Mycol. 6 (1969) 435-446
- (66) LESOURD B M, M ROUMIANTZEFF, R MOULIAS,
G BIRON, W T KNIKER:
Reproducibility of delayed cutaneous hyper-
sensitivity (DCH) measured by multitest.
Allerg. Immuno. Path. 8 (1980) 268-269
- (67) LETTERER E:
Abgrenzung des allergischen und toxischen
Geschehens in morphologischer und funktio-
neller Sicht.
Arch. klin. exp. Derm. 213 (1961) 277-303
- (68) LISCHKA G, G BONATZ:
Zur Korrelation zwischen Ergebnissen von
Intrakutantesten, Lymphozytentransformati-
onsfesten und Leukozytenmigrationshemm-
testen mit Tuberkulin.
Derm. Mschr. 162 (1976) 326-332

(69) MACHER E:

Immunologische Aspekte beim malignen Melanom.
Arch. dermat. Forsch. 244 (1972) 234-239

(70) MAUFF G, A GROV, W OFFERKUCH, P HECZKO:

Komplementaktivierung durch Staphylokokken-
Peptidoglykan.

7. Arbeitstagung DGHM; to be published

(71) MARCUSSEN P V:

Relationship of the urticarial to the in-
flammatory reaction to trichophytin.

Arch. Derm. Syph. 36 (1977) 494-514

(72) MICHEL H:

Voraussetzungen, Indikationen und Kontra-
indikationen für Allergenhauttestungen.

In: Werner/Ruppert: Praktische Allergie-
diagnostik. S.81-90; Thieme Stuttgart 1974

(73) MIESCHER G:

Abgrenzung des allergischen und toxischen
Geschehens in morphologischer und funktio-
neller Sicht.

Arch. klin. exp. Derm. 213 (1961) 297-313

(74) MISGELD V:

Zur Immunologie des Melano-Melanoms.

Hautarzt 24 (1973) 511-519

(75) MOHR R:

Über Funktion von B- und T- Zellen.

In: Theml/Begemann: Lymphozyt und klin.
Immunologie, Springer Berlin (1975)

(76) PETROZZI J W, T L WARTHAN:

Sweet's syndrome: unique local response
to streptococcal antigen.

Cutis (New York) 17 (1976) 267-272

(77) PRATT H N, R GROSSMAN:

The comperative atopic activity of
alternaria spores and mycelium.

J. Allergy 13 (1942) 227-231

(78) PRAUSNITZ C, H KÜSTNER:

Studien über die Überempfindlichkeit.

Zbl. Bakt. 86 (1921) 160

(79) RACKEMANN F M, T G RANDOLPH; E F GUBA:

The specificity of fungal allergy.

J. Allergy 9 (1938) 447

(80) RAJKA G, C BARLINN:

On the significance of the trichophytin
reactivity in atopic dermatitis.

Acta Derm. Ven. (Stockholm) 59 (1979)45-47

- (81) RASMUSSEN J E, A RAZZAQUE:
Trichophytin reactions in children with
tinea capitis.
Arch. Derm. 114 (1978) 371-372
- (82) REMY W, G STÜTTGEN:
Die experimentelle Auslösung der Spät-
reaktion als immunologischer Indikator.
Allerg. Immunol. 18 (1972) 97-104
- (83) RING J:
Mechanismen der akuten allergischen Reaktion.
Münch. med. Wschr. 123 (1981) 1670-1674
- (84) RING J:
Methoden der in-vitro-Allergiediagnostik.
Diagn. u. Int. Ther. 5 (1980) 139-142
- (85) RING J:
Atopische Dermatitis: eine Erkrankung mit
immunvegetativer Dysregulation.
In: Ring/Burg: New Trends in Allergy.
pp 237-249; Springer Berlin 1981
- (86) RING J, G BURG eds:
New Trends in Allergy.
Springer Berlin 1981
- (87) RITTS R E, H B NEEL:
On overview of cancer immunology.
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 118-123

- (88) ROSES D F, I F CAMPION, M N HARRIS:
Malignant melanoma. Delayed hypersensitivity skin testing.
Arch. Surg. 114 (1979) 35-38
- (89) SCHOPFER K, K BAERLOCHER, P PRICE,
V KRECH, P G QUIE, S D DOUGLAS:
Staphylococcal IgE antibodies; hyperimmunoglobulinaemia E and staphylococcus aureus infections.
N. Engl. J. Med. 300 (1979) 835-838
- (90) SEELIGER H P R:
Möglichkeiten und Grenzen der serologischen Diagnostik generalisierter Mykosen.
In: W. Jorde Hrsg.: Immunologische Reaktionen auf Pilzantigene. S. 61-71; Schriftenreihe d.Allergopharma J. Ganzer KG 1974
- (91) SEIGLER H F, W W SHINGLETON, R S METZGAR,
C E BUCKLEY:
Immunotherapie in patients with melanoma.
Ann. Surg. 178 (1973) 352-359
- (92) SHELDON A, M D WALKER:
Hypersensitivity to bacteria.
Cutis 23 (1979)

- (93) SORENSEN G W, H E JONES:
Immediate and delayed hypersensitivity
in chronic dermatophytosis.
Arch. Derm. 112 (1976) 40-42
- (94) SOUTHAM C M, A BRUNSCHWIG:
Quantitative studies of autotransplanta-
tion of human cancer; preliminary report.
Cancer 14 (1968) 971-978
- (95) STÜTTGEN G, R SYA, W DITTMAR:
Determination of biogenous amines in
fungus-culture by thin-layer chroma-
tography and mass-spectrometry.
Mykosen 21 (1977) 331-333
- (96) THATCHER N, M K PALMER, N GASIUNAS,
D CROTHER:
Lymphocyte function and response to che-
moimmunotherapy in patients with melanoma.
Br. J. Cancer 36 (1977) 751-762
- (97) UEHARA M:
Atopic dermatitis and tuberculin reactivity.
Arch. Derm. 113 (1977) 1226-1228

- (98) WECK A DE:
Immunologische Grundlagen und funktionelle
Pathologie der allergischen Hautreaktionen.
In: Werner/Ruppert: Praktische Allergiediag-
nostik. S. 69-80; Thieme Stuttgart 1979
- (99) WEESBACH H W, G LISCHKA, H TRITSCH:
Fähigkeit zur Spätreaktion bei Patienten
mit malignem Melanom.
Arch. Derm. Forsch. 245 (1972) 346-352
- (100) WEIR D M:
Immunologie für Studierende und Ärzte.
Schattauer Stuttgart 1975
- (101) WERNER M:
Die allergischen Testreaktionen.
Int. Arch. Allergy 4 (1953) 307-311
- (102) WERNER M:
Die Morphologie der Histaminreaktion
der Haut im Vergleich zu allergischen
Intrakutanreaktionen.
Allerg. Asthma 3 (1957) 197-201
- (103) WERNER M:
Über die Mechanismen bei allergischen Ge-
websreaktionen, dargestellt am Modellfall
der allergischen Testreaktion der Haut.
Internist 3 (1962) 705-713

(104) WERNER M, V RUPPERT:

Praktische Allergiediagnostik.

Thieme Stuttgart (1974)

(105) WILSON J W:

Some observations on fungus diseases.

Med. Clin. North Am. 43 (1959) 857-867

(106) ZIEGLER J L, M G LEWIS, J M S LUYOMYA,

J W M KIRYABWIRE:

Immunologic studies in patients with
malignant melanoma in Uganda.

Brit. J. Cancer 23 (1969) 729-734

(107) ZIRBS W:

Immunitätslage beim malignen Melanom.

Med. Dissertation, Dermatologische

Klinik der LMU München (1981)

L E B E N S L A U F

Am 15. 4 1950 wurde ich, Dr. Ursula Frenzel, geb. Patzelt, als Tochter des Arztes Dr. med. Oskar Patzelt und seiner Ehefrau Edith, geb. Kühnel, in Bad Reichenhall geboren.

Nach vier Jahren Volksschule von 1956 bis 1960 in Laufen, Oberbayern, besuchte ich das Neusprachliche "Annette Kolb" Gymnasium in Traunstein/Obb. bis zum Abitur 1969.

Anschließend begann ich mit dem Studium der Medizin in Erlangen, wo ich im März 1972 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die klinischen Semester absolvierte ich in München und machte hier im Dezember 1975 mein medizinisches Staatsexamen.

Nach meiner Heirat mit Herrn Diplom-Volkswirt Manfred Frenzel leistete ich die Medizinalassistentenzeit in Inneren und Chirurgischen Abteilungen und beim Praktischen Arzt ab, nur unterbrochen von der Geburt unseres ersten Sohnes, Denis.

Im März 1976 konnte ich zum Doktor der Medizin promovieren und im Mai 1977 erlangte ich die Approbation als Arzt.

Da ich keine Halbtags-Weiterbildungsstelle in irgend einem Fachgebiet fand, begann ich im Mai 1977 mit dem Studium der Zahnheilkunde an der LMU München, das ich im April 1980 mit dem Staatsexamen abschloß.

Nach der Bestallung als Zahnarzt im April 1980 arbeitete ich bis Juni 1982 als Ausbildungsassistentin in einer zahnärztlichen Praxis in München/Pasing.

Im Juli 1980 kam unser zweiter Sohn, Adrian, zur Welt, und im Februar 1982 unsere erste Tochter, Isabel.

Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. h.c. O. BRAUN-FALCO
danke ich vielmals für die Überlassung des Arbeits-
platzes in der Dermatologischen Klinik und Polikli-
nik der Universität München und die Betreuung
dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön auch an Schwester Lani
O b e r b a u e r und Frau R u f u s für die
freundliche Unterstützung dieser Arbeit, sowie
an Fräulein B e i e r für die nette Doktoranden-
betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz.
Dr. med., Dr. phil. J. R i n g , der für, die
Arbeit betreffende Fragen und Probleme, zu jeder
Zeit zu sprechen war und in nettester Weise und
mit immerwährendem Optimismus ihren Fortgang
betreut hat.

